PSYCHOPHARMACOLOGIA

EDITORIAL BOARD / HERAUSGEGEBEN VON / PUBLIÉ PAR

J. DELAY, PARIS • J. ELKES, BETHESDA • H. ISBELL, LEXINGTON • S. S. KETY, BETHESDA W. MAYER-GROSS, HEIDELBERG • G. MORUZZI, PISA • E. ROTHLIN, BASEL E. STROMGREN, AARHUS • H. WAELSCH, NEW YORK • A. WIKLER, LEXINGTON

MANAGING EDITORS / SCHRIFTLEITUNG / RÉDACTEURS EN CHEF E. ROTHLIN · H. ISBELL

ADVISORY BOARD / BEIRAT / RÉDACTEURS ADJOINTS

NEUROPHYSIOLOGIA

E. D. Adrian, Cambridge F. Bremer, Bruxelles J. C. Eccles, Canberra A. Fessard, Paris R. W. Gerard, Ann Arbor R. Granit, Stockholm G. W. Harris, London W. R. Hess, Zürich H. H. Jasper, Montreal P. D. MacLean, Bethesda H. W. Magoun, Los Angeles J. Z. Young, London

NEUROPHARMACOLOGIA

P. B. Bradley, Birmingham F. von Brücke, Wien U. S. von Euler, Stockholm W. S. Feldberg, London J. H. Gaddum, Cambridge P. Holtz, Frankfurt a. M. L. Lasagna, Baltimore C. C. Pfeiffer, Emory C. Radouco-Thomas, Genève

E. Trabucchi, Milano K. R. Unna, Chicago

NEUROCHIMIA

H. Blaschko, Oxford
B. B. Brodie, Bethesda
J. Folch-Pi, Cambridge/Mass.
D. Nachmansohn, New York
I. H. Page, Cleveland
J. H. Quastel, Montreal
S. Udenfriend, Washington
H. Weil-Malherbe, Washington

NEUROLOGIA

H. Gastaut, Marseille P. van Gehuchten, Bruxelles G. Jefferson, Manchester R. Jung, Freiburg i. Br. H. H. Merritt, New York G. H. Monrad-Krohn, Oslo W. Penfield, Montreal H. Pette, Hamburg H. G. Wolff, New York

PSYCHIATRIA

M. Bleuler, Zürich
W. de Boor, Köln
D. E. Cameron, Montreal
J. O. Cole, Bethesda
H. C. B. Denber, New York
P. Deniker, Paris
J. Denis Hill, London
H. Hoff, Wien
N. S. Kline, Orangeburg
E. Kretschmer, Tübingen
A. J. Lewis, London
E. Lindemann, Boston
M. Rinkel, Boston
M. Rinkel, Boston
K. Schneider, Heidelberg
E. Slater, London
W. A. Stoll, Zürich

PSYCHOLOGIA

J. V. Brady, Washington P. B. Dews, Boston H. J. Eysenck, London H. F. Hunt, Chicago H. Klüver, Chicago K. H. Pribram, Stanford O. Zangwill, Cambridge



Die Forschung über die Wirkungen und Wirkungsweisen psychotroper Substanzen hat in den letzten Jahren einen unerhörten Aufschwung genommen. Was vordem nur ein erwünschtes Ziel war, ist zu einer neuen Wissenschaft geworden: Psychopharmakologie. Da eine fruchtbare Analyse und Synthese ihrer Probleme nur durch Zusammenarbeit aller Grundfächer (Pharmakologie, Neurochemie, Neurophysiologie, Neurologie, Psychologie und Psychiatrie) möglich wird, ist die Psychopharmakologie eine verbindende, integrierende Forschungsdisziplin. Die ständig anwachsende Literatur dieses komplexen Arbeitsgebietes ist jedoch bisher zwangsläufig über zahlreiche Zeitschriften verstreut, da es bis heute kein Spezialorgan gab, das sich ausschließlich der Psychopharmakologie widmet. Diesem dringenden Bedürfnis zu begegnen, hat sich eine Gruppe von Vertretern der verschiedenen Arbeitsrichtungen der Psychopharmakologie entschlossen, eine neue Zeitschrift "Psychopharmacologia" zu gründen. In ihr sollen die bedeutenden Fortschritte dieses Arbeitsgebietes durch Veröffentlichung experimenteller und klinischer Originalarbeiten, Übersichten der neuesten Literatur sowie kurzer Originalmitteilungen zusammengefaßt werden.

Recent years have witnessed an unprecedented advance in research on the action and effects of psychotropic drugs, and what, formerly, was just a distant goal, has now evolved into a new branch of science: psychopharmacology. As, however, any fruitful analysis and synthesis of its problems can only be attained with the aid of the complete scale of basic sciences (pharmacology, neurochemistry, neurophysiology, neurology, psychology and psychiatry), psychopharmacology constitutes an integrating discipline of research. Owing to the lack of an organ devoted especially to psychopharmacology, the constantly increasing literature pertaining to this complex field of activity has hitherto of necessity been scattered among various periodicals. In order to overcome this drawback, a group of representatives of the various psychopharmacologic sections have engaged in editing a journal, "Psychopharmacologia", in which the publication of original experimental and clinical papers, reviews of recent literature and short original notices will provide a comprehensive survey of the important progress which is being actually achieved in this field of science.

Ces dernières années ont vu un développement sans précédent dans la recherche des effets et du mode d'action des substances psychotropes sur le «Comportement» et ont fait naître une nouvelle science: la Psychopharmacologie. Comme ces problèmes ne peuvent être résolus que par la collaboration des disciplines de base telles que la pharmacologie, la neurochimie, la neurophysiologie, la psychologie et la psychiatrie, la psychopharmacologie est devenue un champ de recherche de première importance. Cependant la littérature toujours croissante en ce domaine de recherche est forcément disséminée dans de nombreux périodiques, puisqu'il n'existe pas encore de journal exclusivement consacré à la psychopharmacologie. Pour répondre à ce pressant besoin un groupe de représentants des diverses disciplines de la psychopharmacologie s'est mis en devoir de rédiger un nouveau journal dans lequel seraient rassemblés les progrès importants de ce domaine, par la publication d'ouvrages originaux expérimentaux et cliniques, ainsi que des rapports sur des questions actuelles.

Richtlinien für die Mitarbeiter siehe am Schluß des Heftes. — Directions to Authors are given at the end of this number. — Directives destinées aux auteurs, voir à la fin du fascicule.

PSYCHOPHARMACOLOGIA

Contents / Inhalt / Table des matières

$Reviews \cdot Ubersichtsartikel \cdot Revues g\'en\'erales$	
Brauchitsch, H. v., Endokrinologische Aspekte des Wirkungsmechanismus neuroplegischer Medikamente	1
$Original\ Investigations \cdot Original arbeiten \cdot Travaux\ originaux$	
Kothari, N. J., J. C. Saunders and N. S. Kline, Effect of Phenothiazines and Hydrazines on Pituitary-Adrenal-Cortical Response	22
Hoffmeister, F., Vergleichende elektrencephalographische Untersuchungen einiger Phenothiazin-Derivate an wachen Katzen und Kaninchen. Mit 7 Textabbildungen	27
VAN METER, W. G., G. F. AYALA and TH. A. MURPHY, An EEG Analysis of the Stimulant Effects of 7,2-(3 Phenyl-2-Propyl) Aminoethyl Theophylline HCl (BZT) on Rabbit Brain. With 3 Figures in the Text	47
Rosenthal, N. R., and J. W. Mason, Alterations in Urinary 17α-Hydroxy-corticosteroid Excretion Associated with Administration of Reserpine in the Rhesus Monkey. With 4 Figures in the Text	55
${\it Clinical\ Reports} \cdot {\it Klinische\ Mitteilungen} \cdot {\it Communications\ cliniques}$	
HOLLISTER, L. E., F. P. MOTZENBECKER and R. O. DEGAN, Withdrawal Reac-	00

Distributors in USA:

Stechert-Hafner, Inc., 31 East 10th Street, New York 3, N. Y.

and

Walter J. Johnson, Inc., 111 Fifth Avenue, New York 3, N. Y.

Psychopharmacologia

Die Zeitschrift erscheint im Interesse rascher Veröffentlichung nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in Heften, die zu Bänden vereinigt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 76.—.

Für den Inhalt von "Kurzen Originalmitteilungen" und "Briefen an die Herausgeber" sind die Autoren stets selbst verantwortlich; solche Beiträge müssen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wiedergeben.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

In order to avoid delay in publication, this journal is issued at indefinite intervals, according to the material received, and consists of loose numbers, for subsequent assembly in volumes. The price is DM 76.— per Volume.

Responsibility for the contents of "Short communications" or "Letters to the Editor" devolves exclusively on the authors themselves, such contributions not necessarily representing the opinion of the editors.

Special attention is drawn to the fact that sole copyright for all languages and lands is transferred to the publishers immediately the manuscript is accepted and published by them. It is a fundamental condition that no manuscript submitted shall have been or will be published elsewhere either at home or abroad.

Unless special permission has been granted by the publishers, no photographic reproductions, microfilms, microphotos or other reproductions of a similar nature may be made of the journals, of individual contributions contained therein or of extracts therefrom.

The reproduction of registered names, trade marks, etc. in this journal, even if not specially indicated, does not warrant the assumption that such names, as defined by the laws affecting protection of trade marks, etc., may be regarded as uncontrolled and therefore for the free use of everybody.

Afin d'assurer la publication la plus rapide possible, la revue paraît à intervalles non réguliers, dans la mesure des articles reçus, sous forme de fascicules séparés qui seront reliés en volumes. Le prix de chaque volume est de 76 DM.

Seuls les auteurs sont responsables des informations et opinions contenues dans les rubriques: «Communications brèves» et «Lettres à l'éditeur»; ces contributions ne sauraient toujours représenter l'opinion de la rédaction.

L'attention est tout particulièrement attirée sur le fait qu'une fois le manuscrit accepté et publié par les éditeurs, l'unique copyright pour tous pays et toutes langues leur est réservé. Ne doivent être en principe envoyés que les ouvrages qui n'ont jamais été et ne seront jamais publiés ni dans le pays même de l'auteur ni à l'étranger.

En outre, il n'est pas permis sans l'autorisation expresse des éditeurs de faire des reproductions photographiques, des microfilms, des microphotos, etc. . . . , des revues publiées, des communications individuelles ou d'extraits de ces dernières.

La reproduction dans cette revue de marques déposées, marques de fabrique, désignations de marchandises, etc., même sans indication spéciale, n'autorise pas à croire que ces noms définis par la législation commerciale sur les marques et la propriété industrielle puissent être laissés au libre usage de chacun.

PACATAL[®]

N-METHYL-PIPERIDYL-(3)-METHYL-PHENOTHIAZIN REGULATOR - STABILISATOR

*TRANQUILIZER« FUR DAS NERVENSYSTEM

Die wichtigsten Indikationen:

Unruhe, Angst-, Erregungsund Depressionszustände Schmerzzustände

Schlafstörungen
(POTENZIERUNG DER HYPNOTICA UND NARCOTICA)

Heilschlaf

Asthma bronchiale

Hyperemesis

Erbrechen bei Kindern

Juckende Dermatosen

Psychosen

Parkinson-Tremor

Muster und Literatur stehen zur Verfügung

Anwendungsformen: Dragees zu 12,5-25-50 mg Tabletten zu 50 mg Ampullen zu 50 mg Suppositorien zu 50 u. 100 mg



PROMONTA HAMBURG



AINCY (S.-et-ML)

Heinrich assassin

Neurolepticum mit Wirkung.

Taractan

beruhigender, antidepressiver und ausgleichender Effekt, besonders bei Patienten mit agitierter, depressiv-verstimmter, gereizter oder ängstlich-getriebener Symptomatik.

Taractan

rasch und zuvermethyl-aminopropyliden-thioxanthen).

Packungen

Dragees zu 5 mg 50 und 250 Stück bemerkenswerter lässig wirksam bei 50 und 250 Stück Indikationsbreite guter Verträglich- Dragees zu 15 mg und antidepressiver keit durch neuartige 20, 50 und 250 Stück chemische Struktur Dragees zu 50 mg (a-2-Chlor-9-(3-di-20, 50 und 250 Stück Ampullen zu 30 mg 3, 15 und 50 Stück Ampullenflaschen zu 500 mg 1, 5 und 25 Stück

Reviews · Übersichtsartikel · Revues générales

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. M. Bleuler)

Endokrinologische Aspekte des Wirkungsmechanismus neuroplegischer Medikamente

Von

HANS V. BRAUCHITSCH

(Eingegangen am 17. September 1960)

Einleitung

Die Frage, ob den in der Psychopharmakologie verwendeten Medikamenten eine endokrinologische Wirkungskomponente zukommt, ist in einer großen Anzahl von Einzelarbeiten diskutiert worden. Verschiedene Untersucher divergierten in ihren Auffassungen in stärkstem Ausmaß. Insbesondere erhalten Pharmakologen und Kliniker auffallend unterschiedliche Resultate.

Eine Reihe von Gründen wird diskutiert, welche für derartige Divergenzen verantwortlich sein könnten. So stützten sich die Befunde der Pharmakologen häufig auf Untersuchungen am organisch intakten Versuchstier und berücksichtigten oft nur endokrine Verschiebungen, die sich nach einmaliger oder kurzdauernder Applikation eines neuroplegischen Medikamentes ergaben. Kliniker hingegen befaßten sich mit den Veränderungen der inneren Sekretion, die beim kranken Menschen nach langdauernder Verabreichung psychopharmakologisch aktiver Substanzen auftraten. Daß aber auch Kliniker unter sich in bezug auf die beobachteten Phänomene keine Einstimmigkeit erzielten, wird verständlich, wenn man bedenkt, daß ihren Untersuchungen weder ein einheitliches Patientenmaterial noch übereinstimmende Dosierungen zugrunde lagen. So kann etwa erwartet werden, daß die Verwendung von Reserpin in den in der inneren Medizin üblichen Dosierungen am kardiovasculär Erkrankten ganz andere Stoffwechselveränderungen zeitigt als in den in der Psychiatrie üblichen hohen Dosierungen am chronisch schizophrenen Patienten.

Berücksichtigt man derartige grundsätzliche Unterschiede, so scheint es möglich, aus der Fülle der untereinander divergierenden Einzelergebnisse ein System zu integrieren. Die Wirkung der Neuroplegica auf das endokrine System ist offenbar nicht einheitlich, vielmehr lassen sich je nach Behandlungsdauer, Dosierungshöhe und individueller Disposition durchaus entgegengesetzt gerichtete Wirkungsphasen unterscheiden. Während innerhalb des initialen Stadiums der Neuroplegicawirkung

Anregung der hypophyseo-adrenocorticalen Achse und Dämpfung des Hypophysen-Schilddrüsen-Systems das hormonelle Geschehen beherrschen, kommt es in einer zweiten Phase der Behandlung zu einer Normalisierung der ACTH-Cortison-Ausschüttung, möglicherweise sogar zu einer Dämpfung dieses Systems. Wir stellen nun die Hypothese zur Diskussion, daß es in dieser zweiten Behandlungsphase zu einer Verschiebung des Schwergewichts der Stressbewältigung kommt. An Stelle des hypophyseo-adrenocorticalen Mechanismus tritt alternierend ein hypophyseo-thyroidealer. Eine solche Annahme wäre geeignet, eine Reihe dem Kliniker geläufiger Begleiterscheinungen der Neuroplegicawirkungen zu erklären. Die Hypothese setzt weiterhin voraus, daß ein intaktes Hypophysen-Schilddrüsensystem unerläßliche Voraussetzung für das Eintreten einer neuroplegischen Wirkung darstellt, so daß die enorme individuelle Variabilität in bezug auf psychopharmakologische Ansprechbarkeit ihre Ursache in der endokrinen Disposition des Patienten haben könnte. Sie kann darüber hinaus zu der Schlußfolgerung führen, daß die therapeutische Wirkung der Neuroplegica teilweise durch eine Verschiebung der gesamten Stoffwechseldiathese in einer für die Prognose der Verlaufsform günstigeren Richtung bedingt wäre. Eine Reihe klinischer Untersuchungen des Autors scheinen diese Hypothese zu unterstützen.

1. Hypophysen-Nebennierenrindensystem

Chlorpromazin stammt bekanntlich ursprünglich aus dem Arzneiarsenal des Chirurgen und Anaesthesiologen. Eines seiner wichtigsten Anwendungsgebiete war der "künstliche Winterschlaf". Die in diesem Zustand beobachtete extreme Dämpfung aller Stoffwechselabläufe führte zu dem Schlagwort der "chemischen Hypophysektomie" durch Chlorpromazin (Aron et al. 1953. Aron et al. 1955, Castaigne 1952, KULCSAR et al. 1957, MEIDINGER 1954, OLLING u. DE WIED 1956, Pocidalo u. Tardieu 1954). Der Ausdruck war wenig glücklich gewählt. Obgleich etwa Laborit betonte, daß es sich bei der hypophysären Hemmung unter Hibernation durchaus nicht um eine primäre Einwirkung des Chlorpromazins auf das endokrine Funktionsniveau zu handeln brauche, blieb jahrelang die Auffassung bestehen, Neuroplegica seien schlechthin hypophysendämpfend (CHEYMOL et al. 1954a, CHEY-MOL et al. 1954b, CHRISTY et al. 1956, FLUHMANN 1956, HAMBURGER 1955, Longson et al. 1957, Ohler et al. 1956, Wells et al. 1956 usw.). Dem widersprachen die Befunde anderer Untersucher, die eine deutliche Steigerung der Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion unter dem Einfluß von Neuroplegica beobachteten (z. B. GUILLEMIN 1957, HERT-TING U. HORNYKIEWICZ 1957, HOLTZBAUER U. VOGT 1954). Endlich bestritten vor allem aus der Psychiatrie stammende Autoren grundsätzlich, daß die Hypophysenfunktion durch Neuroplegica signifikant verändert würde (GIARETTA 1957, IRMER u. Koss 1953, Loscalzo 1956, Рокоrny u. Wilkinson 1957).

Der Widerspruch der Beobachtungen ist mehr ein scheinbarer als ein wirklicher. Unter dem Einfluß der Neuroplegica kommt es zuerst sicher zu einer stoßweisen Anregung der ACTH-Cortison-Sekretion. Dieses Phänomen war auch den Schöpfern der These von der "chemischen Hypophysektomie" unter Chlorpromazin bekannt, die von einem "Latenzstadium" bis zum Eintreten der Hypophysendämpfung sprachen (Steinbereithner et al. 1955). Bezeichnenderweise wurde die Bedeutung dieser ersten Phase in der Regel von denjenigen Klinikern unterschätzt, welchen sie sich infolge der Verwendung extrem hoher Dosen stark verkürzt präsentierte (Hibernation), und von den Pharmakologen überschätzt, die die Veränderungen des Endokrinium am Versuchstier unmittelbar nach Applikation des Medikamentes studierten.

Diese in der 1. Phase der Behandlung auftretende stoßweise Entleerung der Hormonspeicher wurde allerdings wiederholt als ganz unspezifische Stressreaktion gedeutet, die durch die Einwirkung des Medikamentes auf Kreislauf, Blutdruck usw. eine ausreichende Erklärung findet (Guillemin 1957, Laborit 1954). Diese Interpretation soll gar nicht in Frage gestellt werden; tut aber der klinischen Feststellung, daß der Beginn der neuroplegischen Behandlung durch eine Steigerung der ACTH-Cortison-Sekretion gekennzeichnet wird, keinen Abbruch.

In der 2. Phase der Behandlung kommt es zu einer Normalisierung der ACTH-Sekretion, möglicherweise auch zu einer Dämpfung. Zeitpunkt und Ausmaß dieser Gegenregulation scheinen in entscheidendem Ausmaß von der Dosierung und dem ursprünglichen endokrinen Funktionsniveau des Patienten abhängig zu sein. Auch hier wiederum stellt sich die Frage, ob das beobachtete Phänomen Ausdruck einer "Adaptation" des Organismus ist (Guillemin), ob es sich um eine sekundäre Folgeerscheinung der allgemeinen zentralnervösen Dämpfung handelt oder ob die universell beobachtete Selbstregulations- und Gegenregulationstendenz des endokrinen Systems zur Umkehrung der Verhältnisse führt.

Hypophyse und Nebennierenrinde scheinen durch Neuroplegica nicht unbedingt immer gleichartig beeinflußt zu werden. Eine direkte, länger anhaltende Stimulation der Cortison-Produktion unter Chlorpromazin und Reserpin wurde wiederholt beschrieben und soll sogar zu einer histologisch nachweisbaren Nebennierenrinden-Hypertrophie führen können (Harwood u. Mason 1957, Hertting u. Hornykiewicz 1957, Milcu et al. 1957, Tuchmann-Duplessis 1956a). Man darf sich fragen, ob dieser Hypertrophie nicht ein Kompensationsbestreben, eine Art "Nebennierenstruma" infolge des medikamentös induzierten Cortison-Defizits zugrunde liegt. Die Verhältnisse sind noch nicht genügend geklärt. Einerseits vermag Chlorpromazin die stressinduzierte Nebennierenrinden-Hypertrophie

abzuschwächen (Schaumkell 1955), andererseits kann Cortison die reserpinbedingte Nebennierenrinden-Hypertrophie unterdrücken (Hertting u. Hornykiewicz 1957).

2. Hypophysen-Schilddrüsensystem

Kliniker — und insbesondere Kliniker, die den Einfluß der Neuroplegica auf die krankhaft veränderte Schilddrüsenfunktion untersuchen — kommen in der Regel zu dem Schluß, daß Neuroplegica ohne direkte Wirkung auf das Funktionsniveau der Schilddrüse sind. Gelegentlich soll die durch diese Substanzen hervorgerufene allgemeine zentralnervöse Dämpfung und Sympathicolyse rein symptomatisch den Eindruck eines Schilddrüsenantagonismus hervorrufen (Dania u. Samele 1954, Giaritta 1957, Goodman et al. 1955, Mourke 1955, Ottaviani u. Barghetti 1955, Strauss u. Hillert 1954, Vanotti 1957).

Im Gegensatz dazu stellen Pharmakologen regelmäßig fest, daß zumindest Reserpin deutlich schilddrüsenhemmend wirkt (HAUSCHILD 1958, BERTELLI U. TUSINI 1956, BIERWAGEN U. SMITH 1959, FLUHMANN 1956, FOEDLES u. NAGY 1959, FREYDBERG-LUCAS 1956, GAUNT et al. 1954, MILCU et al. 1957a, Moon u. TURNER 1959, NOGESCU et al. 1957, POKORNY U. WILKINSON 1957, TUCHMANN-DUPLESSIS 1956 a). Daß dieses Phänomen nur indirekt durch die allgemeine zentralnervöse Dämpfung zustande kommt, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil die Verhältnisse für das zentralnervös ebenso wirksame Chlorpromazin viel komplizierter liegen. In bezug auf die Phenothiazine sind die Ansichten geteilt: Eine Reihe von Untersuchern hält diese Substanzen für Schilddrüsenantagonisten (Marinoni et al. 1958, Milin u. Stern 1955, Nogescu et al. 1956b, Shibresuma et al. 1955, Trum u. Wasserman 1956). Andere Autoren vertreten die Meinung, daß Chlorpromazin zumindest in den gebräuchlichen Dosen keinen Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion ausübt (Aron et al. 1955b, Bobbio et al. 1952, CIOCATTO et al. 1953, IRMER 1954, GIARETTA 1957, JENTZEN 1952, REICHLIN et al. 1959, STEINBEREITHNER et al. 1955).

Verschiedene Mechanismen sind als Ursache der Schilddrüsenbeeinflussung in Erwägung gezogen worden. Beeinflussung der hypophysär-diencephalen Zentren und der Thyrotropinausschüttung, Verminderung der Schilddrüsensensitivität für TSH, Störung der Thyreaoglobulinsynthese, Beeinträchtigung der Thyroxinsekretion oder Hemmung der peripheren Gewebs-Thyroxinwirkung. Die Ursachen des Phänomens sind zweifellos komplex. Es sei daran erinnert, daß pharmakologisch aktive Substanzen mit ganz unterschiedlicher zentralnervöser Wirksamkeit die Schilddrüsenfunktion beeinflussen: Amphetamine, Coffein, Yohimbin, Atropin, Morphin usw. Die genaue Untersuchung der Verhältnisse wird durch technische Probleme enorm erschwert. Das Versuchstier — und insbesondere die Ratte — ist in bezug auf die Schilddrüsenfunktion vom Menschen grundverschieden (COURRIER 1952, PITT-RIVERS 1960, WOLLMAN u. WODINSKY 1955). Es ist fraglich, ob eine technisch einwandfreie Untersuchung der Schilddrüsenfunktion beim Menschen heute überhaupt möglich ist.

In großen Zügen lassen sich die Divergenzen der verschiedenen Untersucher erklären, wenn man die bei den Untersuchungen der Hypophysenfunktion aufgestellte Regel auf die Verhältnisse beim Hypophysen-Schilddrüsensystem überträgt. Die meisten pharmakologischen Untersuchungen berücksichtigen nur die "Erste Phase" der Medikamentenwirkung, welche durch eine initiale Dämpfung der Schilddrüsenfunktion gekennzeichnet ist. Wir begegneten diesem Phänomen auch bei unseren eigenen Untersuchungen mit dem Benziquinolizinderivat Tetrabenazin ("Nitoman" der Fa. Hoffmann-La Roche). Dieses Neuroplegicum vermag das Funktionsniveau der Schilddrüse (gemessen an proteingebundenem Jod, Blutcholesterin und Grundumsatz) initial deutlich zu dämpfen.

Mit dem Beginn der 2. Phase normalisieren sich jedoch die Verhältnisse bzw. kehren sich, unserer Meinung nach, in ihr Gegenteil. Während in der 1. Phase der Behandlung das endokrine Schwergewicht auf der hypophyseo-adrenocorticalen Achse lag, verschiebt es sich in der 2. Phase auf die hypophyseo-thyroideale Achse. Damit ist nicht gesagt, daß es zu einer objektivierbaren Erhöhung der Serum-Jod- oder der Grundumsatzwerte über die Norm hinaus kommt. Die Schilddrüse verfügt — um dieses Wort der Chemie zu entleihen — über ein besonders wirksames und komplexes Puffersystem. Zu einer meßbaren Überhöhung der Hormonspiegel kommt es wohl nur bei pathologischen Fehlsteuerungen. Eine verstärkte Reaktionsbereitschaft der Schilddrüse, eine potentielle Funktionssteigerung im Rahmen des physiologisch Sinnvollen aber ist etwas nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ durchaus anderes als eine beginnende Hyperthyreose.

Aus diesem Grund läßt sich die von uns hypothetisch in Erwägung gezogene funktionelle Schwergewichtsverlagerung auch nur indirekt nachweisen. Direkte klinische Untersuchungen vermögen lediglich aufzudecken, daß die initiale Schilddrüsenhemmung im Verlaufe von 2—3 Wochen abflaut und eine Veränderung der Thyroxinspiegel nach diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar ist. Dies ist bei der Verwendung von Tetrabenazin tatsächlich der Fall und läßt sich — nach den oben zitierten Untersuchungen — auch für andere Neuroplegica erwarten. Ein entsprechendes Phänomen zeigte sich auch bei 5 von uns klinisch untersuchten Fällen von pathologischer Schilddrüsenüberfunktion:

Neuroplegica vermochten erst das klinische Bild günstig zu beeinflussen, doch verlor sich diese Wirksamkeit im Verlauf von 3 Wochen vollständig, und die alten Beschwerden kehrten trotz anhaltender neuroplegischer Medikation zurück.

Zu der von uns vertretenen Auffassung einer über reine Normalisierung hinausgehenden gesteigerten Reaktionsbereitschaft der Schild-

drüse gelangt man auf Grund indirekter Schlußfolgerungen. Während auf den ersten Blick die sympathicolytischen Neuroplegica und das sympaticomimetische Thyroxin als biologische Antagonisten erscheinen müssen, zeigt eine genaue Analyse der Verhältnisse, daß sicherlich auch synergistische Wirkungskomponenten vorliegen. Dieser Schluß zwingt sich schon deshalb auf, weil sich Schilddrüse und Adrenocortex funktionell und pharmakologisch kompetitiv hemmen. Stresseinwirkung hemmt ebenso wie künstliche Erhöhung der ACTH- bzw. der Cortisonspiegel die Funktion der Schilddrüse. Verminderte adrenocorticale Tätigkeit beim Morbus Addison führt zu vermehrter Thyroxinausschüttung (Frederickson 1951, Roessle 1914, Jaervinen 1953, WILLIAMS 1947) und überhöhte Thyroxinspiegel beim Morbus Basedow unterdrücken die Funktion des Adrenocortex (Berson u. Yalow 1952, DAUGHADAY u. FARR 1951, ENGSTROM u. MASON 1944, HARDY et al. 1950). Diese Beobachtungen wurden von Pharmakologen häufig experimentell bestätigt (Berson u. Yalow 1952, Epstein et al. 1953, Hill et al. 1950, Ingbar u. Freinkel 1956, Harris 1955, Kracht u. Spaethe 1953, KUHL u. ZIFF 1952, MONEY 1955, PITT-RIVERS 1960, RAWSON 1952, TONUTTI 1942). Der gegenseitigen Hemmung entspricht ein biologisch sinnvolles Alternieren in bezug auf die Fähigkeit zur Stressbewältigung im Sinne von Selye, wobei das Schwergewicht der hormonellen Stressadaptation entweder auf der hypophysär-adrenocorticalen oder aber auf der hypophysär-thyroidealen Achse liegen kann. Während unter physiologisch normalen Bedingungen Stresseinwirkung in erster Linie die adrenocorticale Komponente belastet, lassen sich durchaus zum Teil pathologische Mechanismen (Morbus Basedow) denken, die sich durch eine fixierte Fehleinstellung im Sinne vorwiegend hypophysär-thyroidealer Stressbewältigung auszeichnen (Bansi 1955, MAHAUX 1940, WEISSBECKER 1948, WYSS u. ABELIN 1941).

Nun schirmen aber Neuroplegica nicht nur die Schilddrüse vor direkter Stresseinwirkung ab, sie unterdrücken auch in der 2. Wirkungsphase die adrenocorticale Funktion. In beiden Fällen ergibt sich nach dem oben Gesagten eine der Schilddrüsenfunktion gleichgerichtete Wirkung.

Sehr viel komplexer sind diese Relationen in bezug auf die übrigen hormonellen Beziehungen. Neuroplegica, insbesondere vom Rauwolfia-Typus, beeinflussen bekanntlich die Noradrenalin- und Serotoninspiegel nachhaltig. Durch kompetitive Bindung der Noradrenalin- und Serotoninreceptoren wirken sie auf diese Substanzen antagonistisch. Nun hat auch Thyroxin einen Einfluß auf die Monaminfunktion, dessen Schwergewicht zwar auf ganz anderen biochemischen Abläufen liegt, dessen biologisches Resultat aber gleichfalls einer Abschwächung der Monaminwirkung gleichkommt. So aktiviert Thyroxin die den Abbau

der Monamine fördernde Aminoxydase (SPINKS u. BURN 1952) und hemmt die dem Aufbau förderliche Decarboxylase (Holtz 1960). Entsprechend besteht auch in vitro ein Thyroxin-Serotonin-Antagonismus (LINDSAY u. BARKER 1959). Untersuchungen über die funktionellen Beziehungen zwischen Thyroxin und Noradrenalin lassen bisher nur wenig bindende Schlüsse zu. Synergistische Wirkung und gegenseitige Aktivierung — wie etwa zwischen dem Thyroxin und dem Adrenalin ist, wenn überhaupt vorhanden, sehr viel geringer ausgeprägt. Zwar vermag das Noradrenalin die Thyroxinsekretion zu steigern (ACKER-MAN u. Arons, Pitt-Rivers 1960), ohne daß es dadurch aber zu einer Erhöhung des proteingebundenen Jods im Blut kommt (Mowbray u. Peart). Gerade in bezug auf die Schilddrüsenfunktion verhält sich das Noradrenalin in manchen Aspekten gegensätzlich zum thyroxinsynergistischen Adrenalin (PITT-RIVERS 1960, SHIBATA et al. 1954) und beschleunigt vor allem die Jod-Elimination durch Erhöhung der Nierenclearance (Kallman u. Starr 1959, Mowbray u. Peart 1958, Pitt-RIVERS 1960, SOEDERBERG 1958). Es läßt sich also bisher nicht abschätzen, ob der Noradrenalinantagonismus der Neuroplegica die Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse abschwächt oder verstärkt: Beide Möglichkeiten sind denkbar.

Geht man einen Schritt weiter und untersucht statt der peripher lokalisierbaren hormonellen Beziehungen zwischen Thyroxin und den Neuroplegica die Verhältnisse im Zentralnervensystem, so stößt man ebenfalls auf Hinweise, daß sich diese Substanzen in mancher Beziehung ähnlich verhalten müssen. Von großer Bedeutung scheint die elektive Stammhirnaffinität sowohl des Reserpins, als des Chlorpromazins, welche der der Schilddrüsenwirkstoffe entspricht. Alle Neuroplegica vermögen Parkinson-Syndrome hervorzurufen. Das gleiche gilt vom Thyroxin. Hyperthyreosen werden gelegentlich durch voll ausgebildete Parkinsonoide kompliziert (Collier 1921, Creutzfeld u. Roggenbau 1933, KLIEN 1927, KROTOSKI 1934, MOESCHL 1939, RIESE 1928, WECHSLER u. SAVITZKY 1931). Entsprechend läßt sich annehmen, daß dieselben mesodiencephalen Zentren reziprok auf die Schilddrüsentätigkeit wirken. Vergiftungen oder Erkrankungen, die mit besonderer Vorliebe Parkinson-Syndrome hervorrufen, stimulieren die Schilddrüse bis zum Ausmaß echter Hyperthyreosen (Encephalitis Epidemica: Broglie 1942, Froment u. Corajod 1929, Mandel 1940, Polzer 1938, Paillas u. Boudouresques 1950, Risak 1934, v. Stockert 1937, Vanotti 1936), Kohlenmonoxyd (Almgren 1951, Baader 1936, de Gennes et al. 1951, GERAUD 1952, MAHAIM 1940, RAAB 1934, REPLOH 1938, VANOTTI 1936), Blei (NICOLETTI 1935, VIGLIANI 1934, WANIEK 1940). Was für Toxine und Metalle zutrifft, könnte unter Umständen auch für Neuroplegica stimmen. Parallelitäten zwischen Thyroxin und Neuroplegica in bezug auf zentralnervöse Affinität scheinen jedenfalls zu bestehen.

Die aufgeführten theoretischen Gesichtspunkte lassen sich aber auch anhand der klinischen Praxis bestätigen. Klinische Beobachtungen lassen darauf schließen, daß eine intakte Schilddrüsenfunktion eine der Voraussetzungen für das Eintreten eines adäquaten neuroplegischen Effektes bildet. So beobachtete schon Laborit, daß es praktisch nicht möglich ist, nach Thyroidektomie einen Chlorpromazin-Winterschlaf einzuleiten (CAHN et al. 1953) und daß andererseits Thyroxin - obgleich an sich stoffwechselfördernd — die unter Phenothiazinen auftretenden Hyperthermien unterdrückt (LABORIT u. HUGUENARD 1951). Wir selber konnten feststellen, daß Rauwolfia-Alkaloide und Tetrabenazin bei Patienten mit klinischer Hypothyreose unberechenbar und meistens unzulänglich wirken und daß die gleichzeitige Medikation mit Thyroxin in solchen Fällen die neuroplegische Wirkung verstärkt. Ebenso scheint die blutdrucksenkende Wirkung des Reserpins ausgeprägter zu sein, wenn das neurovegetative Funktionsniveau hoch ist (basedowider Hochdruck). wobei bei solchen Fällen aber auch bestimmte Nebenerscheinungen (Reserpin-Depression) häufiger in Erscheinung treten als etwa beim reserpinbehandelten Arteriosklerotiker (ABELY u. LAB 1957, MULLER 1955, Platt u. Sears 1956, Lüthy 1956).

Wir versuchten, die Konsequenz aus diesen verschiedenen Beobachtungen zu ziehen und kombinierten bei der Behandlung von Psychosen Neuroplegica (Tetrabenazin) mit Thyroxin (v. Brauchitsch 1960). Unsere Resultate bestätigten in vollem Maße die Annahme, daß Thyroxin und Neuroplegica als Synergisten wirken können. Patienten, die auf Tetrabenazin allein nicht oder nur ungenügend angesprochen hatten, reagierten auf das Medikament bedeutend stärker, wenn gleichzeitig Schilddrüsenpräparate verabreicht wurden. In manchen Fällen kam es zu einer raschen Besserung des psychischen Befindens, doch schien es uns theoretisch bedeutungsvoller, daß Thyroxin die starke vagomimetische Wirkungskomponente des Tetrabenazins potenzierte. So kam es paradoxerweise unter der Kombinationstherapie zu ausgeprägten Bradykardien und Hypothermien. Auch die Frequenz und die Stärke der durch Tetrabenazin ausgelösten Parkinson-Syndrome wurde merklich vermehrt. Bezeichnenderweise kam es bei denjenigen Patienten zur stärksten Potenzierung der neuroplegischen Wirkung, deren Schilddrüsenaktivität initial an den unteren Grenzen der Norm gelegen hatte. Es scheint vertretbar, die aufgezählten Beobachtungen zu einer Arbeitshypothese zusammenzufassen:

Vom Standpunkt des Endokrinologen aus gesehen, zerfällt die neuroplegische Wirkung in 2 Phasen. Die initiale Phase ist gekennzeichnet durch Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Tätigkeit und Dämpfung der Schilddrüsenfunktion. Die Länge dieser Phase dürfte stark von der individuellen Prädisposition des Patienten, von der Dosierungshöhe und der Wirksamkeit des verwendeten Medikamentes abhängig sein. Nach Ablauf dieser Phase kommt es zu einer Umkehrung der Verhältnisse. Die hypophyseo-adrenocorticale Reaktionsbereitschaft wird vermindert, und das Schwergewicht der Stressbewältigung verlagert sich auf das Hypophysen-Schilddrüsensystem. In dieser zweiten Wirkungsphase entfaltet das Neuroplegicum seine eigentliche therapeutische Wirksamkeit.

Diese Hypothese gestattet die Erklärung einiger bisher kaum verständlichen Aspekte der neuroplegischen Wirkung. So mußte die Therapie von Psychosen durch Neuroplegica insbesondere demjenigen als paradox erscheinen, der sich auf den Standpunkt der vorwiegend in der amerikanischen Literatur vertretenen Auffassung stellte und in der Schizophrenie eine primäre Unfähigkeit der adäquaten Stressbewältigung sah. Neuroplegica führen ja genau zu den Veränderungen - Dämpfung oder Erschöpfung der ACTH-Cortison-Sekretion — die als wesentliche Momente in der Pathogenese der Psychosen angesehen wurden. Sie müßten also theoretisch verschlechternd und nicht bessernd auf den Zustand des Patienten wirken. Die von uns formulierte Auffassung gestattet es, in der neuroplegischen Wirkung weniger eine Dämpfung als eine Entlastung der ACTH-Cortison-Achse zu sehen. Eine solche Entlastung wäre um so bedeutungsvoller, je geringer die Funktionstüchtigkeit des Hypophysen-Nebennierenrindensystems vor Beginn der Therapie war. Dabei spielt es praktisch keine Rolle, ob man die beeinträchtigte Fähigkeit der adrenocorticalen Stressbewältigung als primär auslösendes Element der Psychose ansieht oder ihr nur die Bedeutung einer sekundären, durch die Chronizität der Krankheit verursachten Folgeerscheinung zubilligt.

Ebenso findet das Problem der außerordentlichen individuellen Variabilität in bezug auf die Ansprechbarkeit für Neuroplegica eine Teilerklärung. Diese Variabilität wird verständlich, wenn man ein ausgeglichenes endokrines Gleichgewicht und besonders ein intaktes Hypophysen-Schilddrüsensystem als Conditio sine qua non der neuroplegischen Therapie ansieht. Die Höhe der objektiv meßbaren Thyroxin-Blutspiegel dürfte dabei weniger von Bedeutung sein, als die Fähigkeit des ganzen Systems, der auf sie übertragenen Belastung gerecht zu werden.

Endlich liefert diese Hypothese einen Beitrag zur Klärung eines der strittigsten Aspekte der neuroplegischen Therapie. Die Frage, ob es unter Pharmakotherapie zu einer mittelüberdauernden Besserung des Zustandes bzw. des klinischen Verlaufes einer Psychose kommen kann, hat bisher keine Beantwortung, geschweige denn eine Erklärung gefunden. Während einerseits feststeht, daß Neuroplegica keinen Einfluß auf den primären schizophrenen Krankheitsprozeß ausüben, kann

andererseits nicht geleugnet werden, daß ihre Wirkung in einigen Fällen über einfache Sedation bzw. Tranquillisierung hinausreicht.

Die endokrinologischen Aspekte der neuroplegischen Wirkung können einen Anhaltspunkt zur Erklärung dieses Phänomens liefern, wenn man eine andere, dem Psychiater nun bald seit einem Jahrhundert bekannte Beobachtung berücksichtigt: Schilddrüsenwirkstoffe vermögen auch ohne Kombination mit anderen Therapien in einer beschränkten Anzahl von Fällen schizophrene Psychosen günstig zu beeinflussen (s. Literaturzusammenstellungen bei M. Bleuler 1954, Hoskins 1946, Piloz 1901, Wagner-Jauregg 1914.) An den aus der Jahrhundertwende stammenden Grundsatz sei erinnert: Keine Psychose dürfe als unheilbar bezeichnet werden, solange man nicht eine Kur mit Schilddrüsenfütterung erfolglos angewendet habe (Wagner-Jauregg 1914).

Daß dieser heilsame Einfluß der Schilddrüsentherapie auf einem Eingriff in den pathogenetischen Mechanismus der Schizophrenie beruht, ist unwahrscheinlich. Die Auffassung, der Psychose läge ätiologisch eine Schilddrüsendysfunktion zugrunde, ist heute kaum noch aktuell. Eher scheint die Möglichkeit gegeben, daß Thyroxin die gesamte Stoffwechseldiathese des Schizophrenen in einem prognostisch günstigeren Sinn verändert. M. BLEULER weist darauf hin, daß bei konkomitantem Auftreten von Schilddrüsenerkrankung und Psychose die erstere der letzteren den Stempel aufdrücken und sie in ihrem Erscheinungsbild und Ablauf beeinflussen könne. Zahlreiche Untersucher beschreiben Schizophrenien bei gleichzeitiger Schilddrüsenunterfunktion, die von manchen Autoren als "hypothyreotische Psychosen" interpretiert werden (Literatur bei M. BLEULER u. v. a.). Ihre Verlaufsform ist fast stets ungünstig, ihr Erscheinungsbild gleicht dem schwerster schizophrener Prozesse. Psychosen, die von Schilddrüsenüberfunktion begleitet werden, können zwar auch schizophrenes Gepräge aufweisen (hyperthyreotische Katatonie), doch ist ihre Verlaufsform häufig benigner, wenn sie nicht überhaupt den manisch-depressiven Erkrankungen oder den funktionellen Geistesstörungen nahesteht (Gregory 1956, DUNLOP U. MOERSCH 1935, FREEMAN 1935, SAINTON 1906, MEANS 1948, CLEGHORN 1950). Man darf darauf schließen, daß ein hohes Funktionsniveau der Schilddrüse ein prognostisch günstiges Zeichen für den Verlauf der Schizophrenie darstellt bzw. daß hyperthyreotische Diathese und benigne schizophrene Verlaufsform Hand in Hand gehen. Eine solche Annahme deckt sich mit der klinischen Erfahrung (M. BLEULER, KRONER 1951, OPPENHEIM 1959). Sie läßt sich auch durch erbbiologische Untersuchungen bestätigen (KIND 1956). Ähnliche Verhältnisse bestehen bei der Tuberkulose (GAEDEKE u. JACOB 1953, LURIE et al. 1959, PARADE 1934, SATTLER 1911, WASZ-HOECKERT U. BACKMAN

1956 usw.) die in bezug auf Konstitution und Diathese manches mit der Schizophrenie gemeinsam hat.

Überträgt man diese Feststellung auf unsere Beobachtungen der endokrinen Veränderungen unter neuroplegischer Therapie, so liegt es auf der Hand, anzunehmen, daß diese Medikamente durch die Verlagerung des endokrinen Gleichgewichtes in Richtung der Hypophysen-Schilddrüsenachse eine für den Verlauf der Psychose günstigere Stoffwechseldiathese schaffen. Die schizophrene Grundkrankheit wird durch Neuroplegica nicht direkt beeinflußt, wohl aber wird die Verlaufsform durch die Schaffung eines neuen endokrinen Gleichgewichtes in einem für den Patienten günstigen Sinn modifiziert.

3. Sonstige Befunde

a) Geschlechtshormone. In Übereinstimmung mit der ursprünglichen Auffassung von der hypophysenhemmenden Wirkung der Neuroplegica wurde insbesondere dem Chlorpromazin eine deutlich gonadotropinunterdrückende Wirkung zugeschrieben (Barraclough u. Sawyer 1957, CASTAIGNE 1954, KEHL et al. 1956, VERMEULEN 1957). Diese Auffassung erklärt die unter neuroplegischer Therapie gelegentlich auftretende Amenorrhoe sowie die im Tierversuch beschriebenen Cyclusund Fertilitätsstörungen (BARRACLOUGH 1955, MERCIER-PAROT u. TUCHMANN-DUPLESSIS 1955, POLISHUK u. KULSCAR 1956, POULSON et al. 1960). Im klinischen Bild wird im Gegensatz dazu gelegentlich - besonders bei Frauen - eine erhöhte Libido beobachtet (COHEN 1956). Es herrscht keine Einigkeit über den Ursprung dieser Phänomene. Häufiger erwähnt wird eine indirekte Beeinflussung des hormonellen Gleichgewichtes durch hypothalamische Mechanismen. Tuchmann-Duplessis et al. und CHAMBON konnten nachweisen, daß prophylaktische Gaben von Prolactin, nicht aber von Gonadotropin, die durch Neuroplegica hervorgerufenen Aborte beim Versuchstier unterdrückt und beziehen diese daher auf eine medikamentöse Prolactinhemmung. Ihre Auffassung steht in Gegensatz zu den Beobachtungen vieler Autoren, welche aus der häufigen Spontangalactorrhoe unter Neuroplegica auf eine vermehrte Prolactinsekretion schlossen (KLINE u. BASRA 1956, TENENBLATT u. Spagno 1956, Avd 1955, Durlach 1957 usw.). Endlich scheint die Möglichkeit erwägenswert, daß es sich bei den Aborten um Folgen lokaler Gewebseinwirkung (Serotoninfreisetzung) handeln kann, welche zur Kontraktion des Uterusmuskel führt. Auch in bezug auf die von TUCHMAN-DUPLESSIS (1956) beschriebenen ausgedehnten morphologischen Veränderungen des Reproduktionsapparates wird man sich fragen müssen, ob man es mit einer sekundären Folge endokriner Gleichgewichtsstörungen oder mit der Auswirkung einer primären Gewebseinwirkung zu tun hat.

Während die theoretischen und experimentellen Untersuchungen der Wirkung von Neuroplegica auf die Geschlechtshormone zu jenem gleichen, merkwürdig uneinheitlichen Bild geführt haben, welches schon bei der Erforschung der Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion auffiel, hat die klinische Psychiatrie bisher von derartigen Befunden wenig Notiz genommen. So gilt etwa die Gravidität nicht als Kontraindikation für die Verwendung von Neuroplegica — eine Tatsache, die allen Vorstellungen über die endokrinologische Wirkungskomponente dieser Medikamente widerspricht. Es sei daran erinnert, daß die Wirkung von Neuroplegica mit einer "chemischen Kastration" verglichen wurde und daß über das Ausmaß und die Reversibilität dieser Medi-

kamentenwirkung bisher kaum Untersuchungen vorliegen.

b) Insulin. Eine Reihe von Untersuchern beobachteten, daß die Neuroplegica insulinsynergistisch wirken. Insbesondere Reserpin soll den Blutzucker senken (ARENA u. DI STEFANO 1956, Bom et al. 1956, DUBANSKY U. BRABEC 1957, NADEL 1957, NEUGEBAUER U. LANG 1954, SIMKO u. STIASZNY 1956). Andere Beobachter kamen zu gegenteiligen Ergebnissen und fanden eine blutzuckererhöhende Wirkung (Kuschke u. Frantz 1955, Scheurle 1957, Hiles 1956). Von dritter Seite wurden die Veränderungen der Glucose als ganz unbedeutend bezeichnet (GIARITTA 1957, ZARA u. BUONDOMA 1955, CAMPI 1955). Es besteht keine einheitliche Auffassung über den Ursprung der Blutzuckerwirkung. Hypothalamische Einflüsse, Störungen der Leberfunktion oder Beeinflussung der adrenocorticalen Glucocorticoide sind ebenso denkbar wie direkte Beeinflussung des Insulins oder der Inselzellen. Das Problem wird zusätzlich kompliziert durch Beobachtungen veränderter (verminderter) Glucosetoleranz unter Chlorpromazin (Charatan u. Bartlett 1955) und veränderter Zusammensetzung der Blut-Aminosäuren, welche der durch Insulin hervorgerufenen entspricht (Gordon et al. 1957). Für die klinische Psychiatrie ist die Tatsache bedeutungsvoll, daß Neuroplegica beim Diabetiker häufig atypisch wirken und unliebsame Schwankungen der Blutzuckerwerte hervorrufen können (Dubansky u. Bra-BEC 1957). KLINE beschreibt einige Fälle, in denen Reserpin einen Diabetes provozierte bzw. in fataler Weise aggravierte. Gleichzeitige Insulinverabreichung vermag auch die Nebenwirkungen der Neuroplegica zu potenzieren (v. Brauchitsch 1960, Requet et al. 1957).

c) Adrenalin. Adrenalin hat bei der Erforschung des Neuroplegica-Stoffwechsel bisher wenig Beachtung gefunden. Eine wesentliche Rolle wurde ihm vor allem im Zusammenhang mit der unberechenbaren blutdrucksenkenden Wirkung des Chlorpromazins zugeschrieben. Daß die Kreislaufwirkung der Phenothiazine eher auf einer Adrenolyse als einer Noradrenalinbeeinflussung beruht, läßt sich aus der Tatsache schließen, daß Adrenalin nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin eine paradoxe Blutdruckwirkung (Blutdrucksenkung) entfaltet. Das Phänomen erklärt sich aus der Tatsache, daß Sympathicolytica allgemein nur die gefäßverengende Komponente des Adrenalins beeinflussen (Hautund Mesenterialgefäße) während die gefäßerweiternde Komponente (Muskelgefäße) unverändert in Erscheinung tritt. Durch Aufhebung der Vasoconstriction bei unveränderter Vasodilatation resultiert somit Blutdruckabfall. Beim Noradrenalin, welches kaum vasodilatatorische Wirkung besitzt, tritt dieses Phänomen hingegen nicht auf. Diese Tatsache ist für den Praktiker von besonderer Bedeutung, denn sie bietet die Erklärung für den Grundsatz, daß unter Phenothiazinen auftretende Kollapszustände nie mit Adrenalin, nur mit Noradrenalin bekämpft werden dürfen (v. Bubinoff et al. 1955, Ginsburg u. Duff 1956).

Die Blutdrucksenkung unter Reserpin beruht hingegen weitgehend auf der Noradrenalinwirkung dieses Medikamentes, und zwar, wie heute angenommen wird, auf einer Blockierung der peripheren Noradrenalinreceptoren (Quinn et al.). Daß der Reserpin-Blutdruckabfall nicht auf einer zentralen Noradrenalinverarmung beruhen kann, geht aus der Tatsache hervor, daß Benzoquinolizine, welche das zentrale Noradrenalin gleichfalls ausschwemmen, keine Senkung des Blutdruckes verursachen. Auf das Adrenalin scheint Reserpin nur in geringem Maße und nur nach länger dauernder Verabreichung einzuwirken (Burger 1957, Eränkö u. Hopsu 1958). Phenothiazine sollen im Gegensatz dazu auch die Adrenalinsekretion des Nebennierenmarkes direkt hemmen können (Brunaud et al. 1953).

Summary

The author reviews more than one hundred papers dealing with endocrinological manifestations induced by neuroplegic drugs. He attempts to find an explanation for differing results obtained by different authors. The following hypothesis is presented: Two different phases can be distinguished in neuroplegic drug action. In the first phase, immediately after the beginning of tranquilizing therapy, adrenocortical secretion increases and thyroid activity is lowered. Following the initial phase, a reversal of the endocrine equilibrium takes place. The pituitary-adrenocortical function returns to normal, or, depending on initial levels, drug dosage and duration of treatment, drops even below normal. In this second phase of drug action no evidence of diminished thyroid activity can be found. There is even strong evidence that the reactivity of the thyroid gland will increase and that the mechanism of stress adaptation shifts from the pituitary-adrenocortical to the pituitary-thyroid axis. The author draws attention to the fact that a well functioning thyroid system and adaequate reaction to neuroplegic drugs are closely connected. He further shows that both stress

and adrenocortical secretion will suppress thyroid activity and concludes therefore that neuroplegic drugs are not likely to counteract the thyroid. A close physiological relationship between tranquilizers and thyroid hormones exists in connection with diencephalic regulation.

The author refers to his own experiments proving that thyroxin will potentiate the neuroplegic action of drugs. The accumulated experience of almost a century of research shows that an active or even hyperactive pituitary-thyroid system will, in schizophrenia, lead to a more benign course. It is not unlikely that the therapeutic potency of tranquilizers is partially due to the fact that they shift the entire endocrine equilibrium, and therefore produce a metabolic diathesis more favorable to the patient. Publications dealing with the influence of neuroplegic drugs on the metabolism of gonadotropin, prolactin, insulin and epinephrin are discussed.

Literatur

- ABELY, P., et P. LAB: De quelques enseignements séméilogiques et doctrinaux découlant de l'usage des neuroleptiques. Ann. med.-psychol. 115 (II) 749 (1957).
- ACKERMAN, N. B., and W. L. Arons: The effect of epinephrine and norepinephrine on the acute thyroid release of thyroid hormones. Endocrinology 62, 723 (1958).
- Almoren, S.: Carbon monoxyde poisening and thyrotoxicosis. Acta med. scand. 141, 36 (1951).
- Arena, E., e L. di Stephano: Azione dell'alcaloide puro di "Rauwolfia serpentina" sul tasso glicemico di un gruppo di malati mentali. Acta neurol. (Napoli) 11, 407 (1956).
- Aron, E., Y. Chambon et A. Voisin: Action d'un végétativolytique sur la réaction hypophyso-surrénalienne du rat blanc. Bull. Acad. nat. Med. (Paris) 137, 417 (1953).
- J. GUELFI et A. VOISIN; Etude comparée du comportement hypophysosurrénalien et thyroidien du rat blanc traité a la chlorpromazine ou en hypothermie expérimentale. C. R. Soc. Biol. (Paris) 149, 891 (1955).
- AYD jr, F. C.: Physiologic and neurologic response to chlorpromazine. Psychiat. Res. Rep. 4, 64—70 (1955).
- BAADER, E. W.: Kohlenoxyd-Basedow. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 7, 227 (1936).
- Bansi, H.: Krankheiten der Schilddrüse. In Mohr u. Starhelins Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. VII, Teil I. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Barraclough, C. A.; Methods of blocking neuroendocrine mechanisms. Psychiat. Res. Rep. 6, 56—60 (1956).
- -, and C. H. SAWYEB: Blockade of the release of pituitary ovulating hormone in the rat by chlorpromazine and reserpine. Endocrinology 61, 341 (1957).
- Berson, S. A., and R. S. Yalow: The effect of cortisone on the iodine accumulation function of the thyroid gland. J. clin. Endocr. 12, 407 (1952).
- Bertelli, A., e G. Tusini: Sulla attività antitiretropica ed antitiroxinica della Rauwolfia. Biol. lat. (Milano) 9, 145 (1956).
- BIERWAGEN, M., and D. SMITH: A mechanism of action for antithyroid activity of reserpine. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100, 108 (1959).
- Bleuler, M.: Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme 1954.

- Bobbio, A., P. Goffbini et E. Bezzi: L'hibernation artificielle selon la methode de Laborit. Presse méd. 1952, 1708.
- Bom, E., T. Fridrichsen and A. R. Jensen: Autonomic effects of reserpine with special consideration of vagoinsulin system. Ugeskr. Laeg. 118, 329 (1956).
- Brauchitsch, H. v.: Influence of thyroxin and insulin on the action of some psychotropic drugs. Proc. II. Meet. C. I. N. P., Basel 1960. In Press.
- BROGLIE, M.: Über zentrogenen Morbus Basedowii. Zbl. inn. Med. 225, 241, 257 (1942).
- BRUNAUD, M., S. BRUNAUD et P. DECOURT: C. R. Soc. Biol. (Paris) 147, 1764 (1953). Zit. nach Steinbereithner et al., Der künstliche Winterschlaf.
- Bubnoff, M. v., D. Hoffmann, E. Schmid u. R. Taugner: Zur sympatholytischen, adrenolytischen und noradrenolytischen Wirkung der Phenothiazine. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 443 (1955).
- Burger, M.: Veränderung der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentration im menschlichen Blutplasma unter Reserpin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 230, 489 (1957).
- CAHN, J., M. DUBRASQUET et G. GEORGES: Corps thyroide et hibernation artificielle, Anesth. et Analg. 10, 397 (1953).
- CAMPI, L.: Comportamente della glicemia in ammalati trattati con chlorpromazina ad alti dosi. Nevrasse 5/6, 1401 (1955).
- Castaione, A.: Action des médications végétativolytiques sur l'hypophyse et sur la surrénale. Toulouse méd. 53, 837 (1952).
- Soc. Med. Chir. Pharmacol. Toulouse: 1, 7, 1952. Zit. nach Steinbereithner, Der künstliche Winterschlaf. 1955a.
- Soc. Gyn. Obst., Toulouse fevrier 1954, Zit. nach Steinbereithner, Der künstliche Winterschlaf. Wien 1955b.
- Chambony, Y.: Action de la chlorpromazine sur le couple hypophyso-ovarien de la ratte gestante. Ann. Endocr. (Paris) 18, 81 (1957).
- Charatan, F. B. E., and N. G. Bartlett: The effect of chlorpromazine on glucose tolerance. J. ment. Sci. 101, 351 (1955).
- CHEYMOL, J., J. DE LEEUW, R. HENRY et J. OGER: L'hypophysectomie pharmacodynamique par la chlorpromazine est-elle complète? Ann. Endocr. (Paris) 15, 857 (1954a).
- et J. Oger: Que faut-il penser de l'hypophysectomie pharmacodynamique par la chlorpromazine? C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 1213 (1954b).
- Christy, N. P., M. Knight, D. Longson and W. A. Horwitz: Inhibitory effects of chlorpromazine upon the adrenocortical response to insulin hypoglycemia in man. J. clin. Invest. 36, 543 (1957).
- CIOCATTO, E., S. BRENA, E. FAVA, F. e F. MAROCCO: Minn. Med. 44, 352 (1953). Zit. nach Steinbereithner, Der künstliche Winterschlaf. Wien 1955.
- CLEGHORN, R. A.: Endocrine influence on personality and behaviour. In: Biology of mental health and disease, p. 265—272. New York: Hoeber 1950.
- COHEN, I. M.: Complications of chlorpromazine treatment. Amer. J. Psychiat. 112, 115 (1956).
- COLLIER, J.: Case of "Grave's Disease" with paralysis agitans. Brain 44, 78 (1921). COURRIER, R.: Penetration of labelled thyroxine into the hypophysis. Ciba Found. Coll. Endocr. 4, 311 (1952).
- CREUTZFELD, E., u. ROGGENBAU: Encephalopathia thyreotoxica. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 68, 278 (1933).
- Damia, G., e F. Samele: Gazz. int. Med. Chir. 59, 1376 (1954). Ref. nach Vanotti Schweiz. med. Wschr. Suppl. 14, 412 (1957).
- DAUGHADAY, W. H., and A. L. FARR: Adrenal cortical reserve in severe hyperthyroidism. J. clin. Invest. 30, 635 (1951).

DUBANSKY, B., u. J. BRABEC: Zur Frage der Wirkung des Serpasil auf den Blutzucker, Psychiat. et Neurol. (Basel) 134, 284 (1957).

DUNLOP, H. F., and F. P. MOERSCH: Psychic manifestation associated with hyperthyroidism. Amer. J. Psychiat. 91, 1215 (1935).

DURLACH, J.: L'action mammotrope de la réserpine. Presse méd. 65, 2060 (1957). ENGSTROM, W. W., and H. L. MASON: The excretion of 17-ketosteroids in patientes with myxedema and hyperthyroidism. J. clin. Endocr. 4, 517 (1944).

EPSTEIN, D., A. CANTAROW, G. FRIEDLER and K. E. PASCHKIS: Inhibition of thyroid function by ACTH and Cortisone in hypophysectomized rats. Proc.

Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 50 (1953).

ERENKÖ, O., and V. Hopsu: Effect of reserpine on the histochemistry and content of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat and the mouse. Endocrinology 62, 15 (1958).

FLUHMANN, C. F.: Effects of Rauwolfia serpent. on the thyroid and pituitary gland in young rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 93, 615 (1956).

FOELDES, J., and J. NAGY: Acta med. Acad. Sci. hung. 13, 71 (1959). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 14, Nr 672 (1960).

FREDERICKSON, D. S.: Effects of massive cortisone therapy on thyroid function. J. clin. Endocr. 11, 760 (1951).

FREEMAN, W.: Personality and endocrines. Ann. intern. Med. 9, 444 (1935).

FREYDBERG-LUCAS, V.: Wirkung von Serpasil auf die Thyroidea. Acta endoer. (Kbh.) 23, 419 (1956).

FROMENT, J., and R. CORAJOD: La musculature du parkinsonien travaille au maintien de la statique. Rev. neurol. 1, 257 (1929).

GAEDECKE, R., u. W. JACOB: Über die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion für den Ablauf der Tuberkulose. Ärztl. Forsch. 7, 215 (1953).

GAUNT, R., A. RENZI, H. ANTOMCHAK, G. MILLER and M. GILMAN: Endocrine aspects of the pharmacology of reserpine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 22 (1954).

GENNES, L. DE, H. BRICAIRE, I. BENZECRY et J. VILLAUMEY: Les syndromes de Basedow d'origine diencéphalohypophysaire. Presse méd. 1951, 41.

Geraud, J., et L. Gleige: Maladie de Basedow postencéphalitique associée a un syndrome parkinsonien. Ann. Endocr. (Paris) 18, 809 (1952).

GIARITTA, N. A.: Die Einflüsse von Reserpin und Chlorpromazin auf die Funktion der endokrinen Drüsen. Med. Diss. Zürich 1957.

GINSBURG, J., and R. S. DUFF: Effects of chlorpromazin on adrenaline vasoconstriction in man. Brit. J. Pharmacol. 11, 180 (1956).

GOODMAN, J. R., W. H. FLORSHEIM and C. E. TEMPEREAU: Reserpine and thyroid function. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 90, 196 (1955).

GORDON, M., W. ZELLER and J. DONELLY: A biochemical evaluation of the activity of certain tranquilizers and their relationship to hormonal function. Amer. J. Psychiat. 114, 201 (1957).

GREGORY, I.: Mental disorder associated with thyroid dysfunction. Canad. med. Ass. J. 75, 489 (1956).

Guillemin, R.: Centrally acting drugs and pituitary response to stress. Brain mechanism and drug action, Fields edit. Springfield Ill.: Ch. Thomas 1957.

Hamburger, C.: Substitution of hypophysectomy by the administration of chlorpromazine. Acta endocr. (Kbh.) 20, 383 (1955).

HARDY, J. D., C. RIEGEL and E. P. ERISMAN: Experience with PBI: the effect of ACTH and cortisone on thyroid function. Amer. J. med. Sci. 220, 290 (1950).

HARRIS, G. W.: The reciprocal relationship between the thyroid and adrenocortical response to stress. Ciba Found. Coll. Endocr. 8, 531 (1955).

Harwood, C., and J. W. Mason: Acute effects of tranquilizing drugs on the anterior pituitary-ACTH-mechanism. Endocrinology 60, 239 (1957).

HAUSCHILD, G.: Pharmakologie. Leipzig: Georg Thieme 1958.

HERTTING, G., and O. HORNYKIEWICZ: Beeinflussung der durch Reserpin hervorgerufenen Nebennierenhypertrophie durch Cortison. Acta endocr. (Kbh.) 26, 204 (1957).

HILES, B. W.: Hyperglycemia und glycosuria following chlorpromazine therapy.

J. Amer. med. Ass. 162, 1651 (1956).

HILL, S. R., R. S. REISS, P. H. FORSHAM and G. W. THORN: The effect of adrenocorticotropin and cortisone on thyroid function. J. clin. Endocr. 10, 1375 (1950).

HOLIZ, P.: Die Nebennierenmarkhormone. In: Fermente, Hormone, Vitamine. Herausgeg. von R. Ammon u. W. Dirscherl, 3. Aufl., Bd. II, S. 396—449. Stuttgart: Georg Thieme 1960.

HOLZBAUER, M., et M. Voot: Action de la chlorpromazine sur l'activité sympathique diencéphalique et sur la libération d'hormone corticosurrénalotrope. Brit. J. Pharmacol. 9, 402 (1954).

Hoskins, R. G.: Biology of Schizophrenia. New York: Norton 1946.

INGBAR, S. H., and N. FREINKEL: Cortisone and the metabolism of iodine. Metabolism 5, 652 (1956).

IRMER, W.: Pharmakologische Blockierung der Überträgerstoffe des Histamin. Anaesthesist 3, 79 (1954).

—, u. F. H. Koss: Die potenzierte Narkose. Dtsch. med. Wschr. 78, 361 (1953).
JAERVINEN, K. A. J.: Beschädigung der Nebennieren bei Morbus Basedowii. Ann. med. intern. Fenn. 42, 98 (1953).

Jentzer, A.: Iode 131 avec autographie, hyperglycémie, cholinestérase immunisation dans l'hibernation. Ann. Endocr. (Paris) 13, 705 (1952).

KALLMAN, B., and P. STARR: The effects of epinephrine on thyroid metabolism. Endocrinology 64, 703 (1959).

Kehl, R., A. Audibert, C. Gage et J. Amarger: Influence expérimentale de la réserpine sur l'activité hypophysogénitale. C. R. Soc. Biol. (Paris) 150, 981 (1956).

Kind, H.: Familienuntersuchungen zur Frage des Zusammenhanges von Schilddrüsenfunktionsstörungen und Psychose. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 78, 138 (1956).

KLIEN, H.: Über striopallidäre und bulbäre Symptome bei Basedow. Mschr. Psychiat. 65, 138 (1927).

KLINE, N. S., J. BARSA and E. Goslin: Management of the side-effects of reserpine. Dis. nerv. Syst. 17, 352—356 (1956).

Kracht, J., u. M. Spaethe: Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde. Virchows Arch. path. Anat. 323, 174, 629 (1953).

KRONER, R.: Schizophrenie und Morbus Basedow. Med. Diss. Basel 1951.

KROTOSKI, J.: Encephalopathische Komplikationen der Basedowschen Krankheit. Klin. Wschr. 13, 1024 (1934).

Kuhl, W. J., and M. Ziff: Alteration of thyroid function by ACTH and cortisone. J. clin. Endocr. 12, 554 (1952).

Kulcsar, S., W. Polishuk and L. Rubin: Aspects endocriniens du traitement à la chlorpromazine. Presse méd. 65, 1288 (1957).

Kuschke, H. J., u. J. Frants: Hyperglykämische Wirkung des Reserpin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 269 (1955).

LABORIT, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 279, 723 (1954). Zit. nach Steinbergthner, Der künstliche Winterschlaf. Wien 1955.

—, et P. HUGUENARD: L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. Presse méd. 59, 1329 (1951).

Psychopharmacologia, Bd. 2

- Lindsay, R. H., and S. B. Barker: Tryptophane interference with in vitro action of thyroxine on kidney metabolism. Endocrinology 65, 679 (1959).
- LONGSON, D., W. A. HORWITZ and M. M. KNIGHT: Inhibitory effect of chlor-promazine upon the adrenal cortical response to insulin hypoglycemia in man. J. clin. Invest. 36, 543 (1957).
- Loscalzo, B.: L'azione del Largactil sul corticosurrene. G. ital. Chir. 12, 213 (1956).
- LURIE, M. B., P. ZAPPOSODI, R. S. LEVY and R. G. BLAKER: The role of the thyroid gland in native resistance to tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 79, 152 (1959).
- LÜTHY, E., u. P. STUCKI: Die ambulante Behandlung Hochdruckkranker mit Serpasil und Neprosol. Schweiz. med. Wschr. 86, 831 (1956).
- Mahaim, I.: Maladie de Basedow par intoxication de l'oxyde de carbon. Rev. méd. Suisse rom. 60, 558 (1940).
- MAHAUX, J.: Maladie de Basedow, hypophyse et système nerveux central. Acta med. scand. 104, 42 (1940).
- Mandel, H.: Weitere Beiträge zur Pathogenese der zentralen Hyper- und Hypothyreose. Dtsch. Z. Nervenheilk. 151, 226 (1940).
- MARINONI, U., G. PURICELLI, S. HUKOVIC e S. CASENTINI: Endoer. Sci. Cost. 25, 332 (1958). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 14, Nr 837 (1960).
- MEANS, J. H.: Thyroid and its diseases. Philadelphia: J. B. LIPPINCOTT Company 1948.
- MEIDINGER, F.: Action comparée sur l'hypophyse d'antihistaminiques, de neuroplégiques et d'anti-inflammatoires. C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 1086 (1954).
- MERCIER-PAROT, L., et H. TUCHMANN-DUPLESSIS: Influence de la réserpine sur le cycle oestral de la ratte. C. R. Acad. Sci. (Paris) 240, 1935 (1955).
- MILCU, ST., I. NEGOESCU, A. LUPULESCU et Fl. COCU: Inhibitia hormonului tireotrop prin administrarea de reserpină. Com. Acad. R.P.R. 7, 483 (1957a). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 12, Nr 2065.
- C. Petresca, A. Lupulescu et Fl. Cocu: Contribution à l'étude de l'action de la chlorpromazine sur la glande thyroide. Ann. endocr. (Paris) 18, 902 (1957b).
- MILIN, R., and P. STERN: Effect of chlorpromazine on hyperthyroidism in hares. Med. Pregl. 8, 280 (1955). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 11, Nr 1647 (1957).
- MOESCHL, H.: Encephalitis und Morbus Basedow. Wien. klin. Wschr. 1939 II, 922.
 MONCKE, CL.: Hyperthyreosenbehandlung mit Reserpin. Medizinische 1955, 1742.
- MONEY, W. L.: Brookhaven Symp. Biol. 7, 137 (1955). Ref. PITT-RIVERS, Ann. N.Y. Acad. Sci. 81, 362 (1960).
- Moon, R. C., and C. W. Turner: Effect of reserpine on thyroid activity in rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100, 679 (1959).
- MOWBRAY, J. F., and W. F. Peart: Some effects of adrenaline and noradrenaline on the thyroid. J. Physiol. (Lond.) 143, 12 (P) (1958).
- MULLER, J. C., W. PRYOR, J. E. GIBBONS and E. S. ORGAIN: Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy. J. Amer. med. Ass. 159, 836 (1955).
- NADEL, M. B. J.: Reserpin bei Diabetes. Ther. d. Monats 1958, 269.

 NEGOESCU, I., C. Petrescu, Fl. Cocu et N. Radian: Contributii la studiul actiunii
- pormetazinei in hypertirodism. Endocrinologia (București) 1, 66 (1956). Ref. Excerpta med. (Amst.) Sect. III 11, Nr 1648 (1957).
- N. RADIAN, FL. COCU, A. BOJINESCU et A. LUPULESCU: Contributii la studiul actiunii serpasilului asupra efectului calorinogen al tiroxinei si iodocaptarii. Endocrinologia (București) 2, 40 (1957). Ref. Excerpta med. (Amst.) Sect. III 12, Nr 663 (1958).

- NEUGEBAUER, R., u. E. K. LANG: Wien. med. Wschr. 103, 966 (1953).
- NICOLETTI, F.: Sindrome Basedowiana da piombe. Rass. Med. appl. Lav. industr. 6, 36 (1935).
- OHLER, E. A., R. W. SEVEY and A. WEINER: The effect of chlorpromazine on pituitary-adrenal function. J. clin. Endocr. 16, 915 (1956).
- OLLING, CH., and D. DE WIED: Inhibition of the release of corticotropin from the hypophysis by chlorpromazine. Acta endocr. (Kbh.) 22, 283 (1956).
- OPPENHEIM, Y.: Zur Frage des Zusammenhangs von Störungen der Schilddrüsenfunktion und Psychose. Med. Diss. Zürich 1959.
- OTTAVIANI, G., e A. BORGHETTI: La reserpina nel complesso terapeutico della malattia di Flajani-Basedow. G. Clin. med. 36, 1337 (1955).
- PAILLAS, J. E., et J. BOUDOURESQUES: Les hyperthyreoses d'origine diencéphalique. Confin. neurol. (Basel) 10, 21 (1950).
- PARADE, G. W.; Basedow und Herz. Med. Klin. 1934 II, 1388.
- PILCZ, A.: Zur Frage des myxödematösen Irresein. Jb. Psychiat. Neurol. 20, 77 (1901).
- PITT-RIVERS, R.: Some factors that affect thyroid hormone synthesis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 81, 362 (1960).
- PLATT, R., and H. T. N. SEARS: Reserpine in severe hypertension. Lancet 1956 I, 401.

 POCIDALO, J., et C. TARDIEU: Prevention par la chlorpromazine des accidents vasculaires graves après lésions expérimentales des pedancules cérébraux. C. R.
- Soc. Biol. (Paris) 148, 452 (1954).

 Pokorny, C., and P. N. Wilkinson: The effect of Rauwolfia alcaloids on the thyroid. Growth 21, 89 (1957).
- Polishuk, W. Z., and S. Kulcsar: Effects of chlorpromazine on pituitary function. J. clin. Endocr. 16, 292 (1956).
- POLZER, K.: Zentral bedingter Morbus Basedow. Wien. klin. Wschr. 1938 I, 560. Poulson, E., M. Botros and J. M. Robson: Effect of 5-Hydroxytryptamine and
- Iproniazid on pregnancy. Science 131, 1101 (1960).

 QUINN, G. P., A. PACKHURST, A. SHORE and B. B. BRODIE: Biochemical and pharmacological actions of Ro 1—9569. J. Pharmacol. exp. Ther. (Manuskript,
- in Press).

 RAAB, W.: Morbus Basedow nach Kohlenoxydvergiftung. Wien. klin. Wschr.

 1934 II, 1482.
- RAWSON, R. W.: Factors which influence the physiological reactions of the thyroid stimulating hormone. Ciba Found. Coll. Endocr. 4, 295 (1952).
- REICHLIN, S., M. KOUSSA and F. W. WITT: Effect of prolonged sleep treatment and of chlorpromazine on PBI-concentration and plasma thyroxine turnover. J. clin. Endocr. 16, 692 (1959).
- Reploh, H.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Schilddrüse durch Kohlenoxydinhalation. Arch. Hyg. (Berl.) 120, 244 (1938).
- REQUET, A., M. BEAUJARD, A. ACHOINTRE, P. BROUSSOLE. P. LAMBERT, P. BAL-VET, J. PERRIN, C. BERTHIER et L. REVOL: Chlorpromazine et cure de sakel dans les schizophrénies. II. Intern. Congr. Psychiat., Zürich 1957. Tome II, p. 368.
- RIESE, W.; Basedow und Stammganglien. Klin. Wschr. 1928 II, 2479.
- RISAK, E.: Über die zentrale Genese des Morbus Basedow. Z. klin. Med. 127, 96 (1934).
- ROESSLE, R.: Über gleichzeitige Addisonsche und Basedowsche Erkrankung. Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg 25, 220 (1914).
- SAINTON, P.: Les troubles psychiques dans les altérations des glandes à sécrétion interne. Encéphale 1, 242, 377, 469 (1906).

SATTLER, H.: Die Basedowsche Krankheit. In Graefe-Saemisch, Handbuch der Augenheilkunde, Bd. 6, S. 949. 1911.

SCHAUMKELL, K. W.: Über die Morphokinese der Ratten-Nebennierenrinde unter Einwirkung von Chlorpromazin. Acta endocr. (Kbh.) 20, 371 (1955).

Scheurle, G.: Die Behandlung chronisch verlaufender Schizophrenien mit Reserpin. Dtsch. med. Wschr. 82, 2226 (1957).

SHIBATA, K., E. OGAWA and S. ITAGAKI: Effect of autonomic drugs on radioactive iodine uptake by thyroid gland. Endocr. jap. 1, 69 (1954). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 10, Nr 846 (1956).

Shibusawa, K., S. Sairo and M. Firkuda: Inhibition of the hypothalamic-neurohypophyseal neurosecretion by chlorpromazine. Endocr. jap. 2, 189 (1955). Simko, A.: Die unerwünschten klinischen Nebenerscheinungen des Reserpin. Z.

ärztl. Fortbild. 52, 9-14 (1958).

Soederberg, U.: Short term reactions in thyroid gland. Acta physiol. scand. 42, Suppl., 147 (1958).

SPINKS, A., and J. H. Burn: Thyroid activity and amine oxidase in liver. Brit. J. Pharmacol. 7, 93 (1952).

STEINBEREITHNER, K., F. LEMBECK u. St. HIFT: Der künstliche Winterschlaf. Wien: Urban & Schwarzenberg 1955.

STOCKERT, F. G. v.: Nervöse Störungen bei Morbus Basedow. Med. Klin. 1937 II, 1256.

STRAUSS, E., u. J. HILLER: Sympathicolytische Substanzen in der Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Med. Klin. 1954, 1073.

TENNBLATT, S., and A. SPAGNO: A controlled study of chlorpromazine therapy in chronic psychotic patients. J. clin. exp. Psychopath. 17, 81—92 (1956).

Tonutti, E.: Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennieren-Arbeit. Z. mikr.-anat. Forsch. 52, 32 (1942).

TRUM, B. F., and R. H. WASSERMAN: Studies on the depression of radio-iodine uptake by the thyroid after phenothiazine administration. Amer. J. vet. Res. 17, 271 (1956).

Tuchmann-Duplessis, H.: Influence de la réserpine sur les glandes endocrines. Presse méd. 74, 2189 (1956a).

 Action de la réserpine sur le testicule et le tractus génital du rat. C. R. Acad. Sci. (Paris) 242, 1651 (1956b).

 R. Gershon et L. Mercier-Parot: Troubles de la gestation chez la ratte provoqués par la réserpine et essaies d'hormonthérapie compensatrice. J. Physiol. (Lond.) 49, 1007 (1957).

Vanotti, A.: Basedow als Gewerbekrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 610 (1936).

Réserpine et fonction thyroidienne. Schweiz. med. Wschr. 87, Suppl. 14, 412 (1957).

Vermeulen, A., et I. Leusen: Influence de la réserpine sur l'excrétion des gonadotrophines urinaires chez la femme ménopausée ou castrée. Ann. Endocr. (Paris) 18, 803 (1957).

VIGLIANI, E.: Über Bleibasedow. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 5, 185 (1934). WAGNER-JAUREGG, J.: Lehrbuch der Organotherapie. Leipzig: Georg Thieme 1914. WANIEK, H.: Zur Kasuistik des Bleibasedow. Arch. Gewebepath. Gewerbehyg. 10, 43 (1940).

WASZ-HOECKERT, O., A. BACKMAN, A. POPPIUS: Influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on guinea-pig tuberculosis. Ann. Med. exp. Fenn. 34, 411 (1956). Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. III 11, Nr 1574 (1957).

- WECHSLER, I. S., and N. SAVITZKY: Hyperthyroidism associated with parkinsonian syndrome. J. Amer. med. Ass. 97, 1283 (1931).
- WEISSBECKER, L.: Pathogenese und Klinik der Hyperthyreosen. Nervenarzt 19, 446 (1948).
- Wells, H., F. N. Briggs and P. L. Munson: The inhibitory effect of reservine on ACTH-secretion. Endocrinology 59, 571 (1956).
- WILLIAMS, R. H.: Thyroid and adrenal interrelation. J. clin. Endocr. 7, 52 (1947).
 WOLLMAN, S. H., and I. WODINSKY: Species differences in thyroid metabolism.
 Endocrinology 56, 9 (1955).
- Wyss, A., u. I. Abelin: Zum Problem der Hyperthyreosen. Schweiz. med. Wschr. 1941 II, 1545.
- ZARA, E., é E. BUONDONNA: Modificazione biologiche indotte dalla chlorpromazina. Nevrasse 5/6, 1392 (1955).

Dr. Hans v. Brauchitsch, Psychiatrische Universitätsklinik Burghölzli Zürich 8, (Schweiz), Lenggstraße 31 Original Investigations · Originalarbeiten · Travaux originaux

Research Facility, Rockland State Hospital, Orangeburg, N. Y. and College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York City

Effect of Phenothiazines and Hydrazines on Pituitary-Adrenal-Cortical Response

By

NAUTTAM J. KOTHARI, JOHN C. SAUNDERS and NATHAN S. KLINE (Received June 13, 1960)

Clinical research in psychiatry has established that phenothiazines act as effective tranquilizers and hydrazines act as anti-depressives. Biochemical studies suggest that one probable mode of action of these phrenotropic drugs is related to the metabolism of biogenic amines in the central nervous system (Grenell et al. 1959; Saunders 1959). The hypothesis for this study rests on the pharmacological action of these drugs on a common group of sympathomimetic amines (J. C. S.). This is a report on the acute effect of phenothiazines and hydrazines and their probable mode of action on pituitary-adrenal-cortical response.

Methods

Two phenothiazines, proketazine and perphenazine and two hydrazines, MO-482 [1-1(2 phenyl-isopropyl-1-methyl)hydrazine] and nial-amide were used in this study. In the first experiment a group of 5 non-disturbed schizophrenics were treated with each drug; the subjects received daily in two equally divided doses, either 50 mg proketazine, 16 mg of perphenazine, 10 mg MO-482 or 50 mg nialamide orally. After three days treatment they were subjected to a heat stress for 5 minutes (shower bath at 45° C); the room temperature was 22° C. The circulating eosinophil counts from the venous blood were done immediately before and 3 hours after stress using phloxine as a staining medium.

In the second experiment, non-disturbed schizophrenics (5 in each group) received daily one of the following orally: 50 mg proketazine, 16 mg perphenazine, 10 mg MO-482 or 50 mg nialamide. After 3 days of phrenotropic therapy, the subjects were given 25 units of an aqueous solution of ACTH (I. M.); the circulating eosinophil counts of the venous blood were also done just prior to the administration of ACTH and 3 hours afterwards.

In the third experiment, comparable groups of patients were treated with the same phrenotropic agents. Each subject in this group however, was given hydrocortisone acetate, 40 mg I. M. and 40 mg orally. The eosinophil counts were performed as stated in the previous experiments.

There was a comparable group of patients used for controls in each experiment. The *P* (probability) values of control versus drugs as well as among the drugs, were calculated by analysis of variance of changes in eosinophil counts in response to heat stress, ACTH and hydrocortisone (SNEDECOR 1956).

Results

The results given in Table 1 a show that with heat stress for 5 minutes (shower bath at 45°C). in the drug treated subjects, the percentage fall in the circulating eosinophils was 20 to 23.9 as compared with 68.7 in the control group. Tables 2a and 3a show the results of the effect of ACTH and hydrocortisone acetate in control and drug treated subjects. After 25 units of ACTH (I. M.) there was a percentage fall of 63.3 to 77.5 in circulating eosinophils in drug treated subjects. In the control group it was 62.2. hydrocortisone With acetate 40 mg orally and 40 mg I. M. the percentage fall in circulating eosinophils was 58.3 to 77.5 as compared to 75.6 in the control group. There was no significant difference in the fall of the circulating eosinophils in the drug

Table 1a. Effect of stress on circulating eosinophils in control and drug treated subjects

(Perphenazine 10 mg and Proketazine 50 mg for 3 days. Nialamide 50 mg and MO-482 10 mg for 3 days.)

Number of subjects	Treatment	Percentage fall of eosinophils 3 hours after stress	
5 (control)	stress	68.7	
5	perphenazine + stress	20.0	
5	proketazine*+stress	21.8	
5	nialamide + stress	21.5	
5	MO-482 ** + stress	23.9	

hydroxyethyl piperazino propyl propionyl phenothiazine.

** 1-1-(2-phenylisopropyl)-1-methyl hydrazine.

Table 1 b. Analysis of variance of changes in eosinophil count in response to heat stress

Source of Variation	d. f.	Sum of Squares	Mean Squares
Treatments Controls vs. Drugs Among Drugs Individuals	1 3 20	57191.04 56977.69 213.35 31407.20	56977.69 71.116 1570.36
Total	$F_{1,20} = \frac{56977.69}{1570.36}$ $= 36.238 - p < .001$ 71.116		
mendal toget of	$F_{2,20} = \frac{7.110}{1570.36}$ = .045-n.s.		

treated and control subjects after administration of ACTH or hydrocortisone acetate. ACTH and hydrocortisone acetate showed a significant eosinopenic effect in the drug treated subjects when compared to the response from heat stress. The analysis of variance of changes in

eosinophil counts are shown respectively in Tables 1 b, 2b and 3b. The P value is highly significant in control versus treated groups following heat stress. Probability values, however, are not significant among the treated and control versus treated groups after administration of ACTH and hydrocortisone.

Discussion

The results show that the eosinopenic response to stress is reduced after 3 days of treatment with both the phenothiazines and hydrazines

Table 2a. Effect of ACTH in circulating eosinophils in control and drug treated subjects (Phenothiazines and hydrazines — dosage as in Table 1a.)

Number of subjects	Treatment	Percentage fall of eosinophils after 3 hours	
5 (control)	ACTH	62.2	
5	perphenazine + ACTH	75	
5	proketazine + ACTH	77.5	
5	nialamide + ACTH	63.3	
5	MO-482+ACTH	72.1	

Table 2b. Analysis of variance of changes in eosinophil count in response to ACTH

Source of Variation	d. f.	Sum of Squares	Mean Squares
Treatments Controls vs. Drugs Among Drugs Individuals	1 3 20	15027.04 7344.49 7682.55 53570	7344.49 2560.85 2678.5
Total	ME A	68597.04	
		$t_{1,20} = 2.742 - t_{3,20} = .956 - t_{3,20}$	

and that the response to exogenous ACTH is undiminished. These results suggest that both classes of drugs inhibit secretion of ACTH by the anterior pituitary.

It has been shown in man that Rauwolfia alkaloids block the activation of adrenal cortex. The probable mechanism of blocking action is the impairment of the hypothalamic function (Ko-THARI and RINDANI 1956; KOTHARI et al. 1957). Reserpine and chlorpromazine significantly inhibit the effects of epinephrine in depleting adrenal ascorbic acid (VAN PEENEN and WAY 1957). With prolonged use in experimental animals, chlorpromazine in large doses acts as a non-specific stressor

(Hormia and Hormia 1956). In man, chlorpromazine has been reported to impair the function of the hypothalamus and through it, the anterior pituitary lobe (Sulman and Winnik 1956).

Norepinephrine and epinephrine are later stage products of dopamine. The lenticular nucleus, the hypothalamus and pyramidal tracts possess high amine oxidase activity and substrates such as dopamine, norepinephrine, epinephrine and serotonin. Epinephrine may play an import-

ant role in the hypothalamic-pituitary axis. Chlorpromazine has peripheral adrenolytic activity; it blocks the action of small doses of epinephrine completely, that of norepinephrine partially and also reduces or prevents the secretion of epinephrine (Courvoisier et al. 1953).

HIEBEL et al. (1954) have shown that chlor-promazine suppresses the central activating effects of epinephrine and also the disturbances activated through the reticular formation as a result of sensory stimuli. Phenothiazines may have a role in blocking the pituitary-adrenal cortical response by their central adrenolytic action.

Epinephrine is then postulated to be the neurohumor involved as a mediator of stress on the hypothalamic-pituitary system; and inhibition of the metabolism of dopamine and its derivatives, norepinephrine and epinephrine, would block the effect of stress on this axis. Hydrazines inhibit monoamine oxidase and

Table 3a. Effect of hydrocortisone acetate on circulating eosinophils in control and drug treated subjects (Phenothiazines and hydrazines — dosage as in Table 1a.)

Number of subjects	Treatment	Percentage fall of eosinophils after 3 hours
5 (con- trol)	hydrocortisone	75.6
5	perphenazine + hydrocortisone	65.9
5	proketazine + hydrocortisone	58.3
5	nialamide + hydrocortisone	77.5
5	MO-482 + hydrocortisone	64.3

Table 3b. Analysis of variance of changes in eosinophil count in response to hydrocortisone

Source of Variation	đ, f.	Sum of Squares	Mean Squares
Treatments Controls vs. Drugs Among Drugs Individuals	1 3 20	18716.24 4329.64 14386.6 62031.2	4329.64 4795.533 3101.560
Total		80747.44	
	$F_{1,20} = 1.395$ -n.s. $F_{3,20} = 1.546$ -n.s.		

thereby a transient increase of catecholamine level is produced in the brain. An increase in catecholamine level should have a stimulating effect on the hypothalamic pituitary-adrenal-cortical axis. Hydrazines have been show to reduce excess norepinephrine and epinephrine production at the dopamine stage (Hormia and Hormia 1956). Dopamine is a better substrate for monoamine oxidase than its derivatives and this could explain the similar results after a phenothiazine which antagonizes catecholamines and hydrazine which induces low level of catecholamines. Therefore, the similar central inhibiting action on stress with phenothiazines and hydrazines could be theoretically based on the neurohumoral agents discussed. There

is also a possibility that these drugs produce a better adaptation of the schizophrenic to his environment and the pituitaryadrenal-cortical axis may simply be the final common path of neurophysiological as well as physical stress.

Summary

In schizophrenic patients, 3 days treatment with phenothiazines or hydrazines prevented a significant fall in the circulating eosinophils 3 hour after exposure to heat stress. There was a significant fall in circulating eosinophils after the administration of 25 units of ACTH or 80 mg hydrocortisone acetate. It is concluded that the blocking effect of phenothiazines and hydrazines is probably on the ACTH secretion of the anterior pituitary lobe. This common central inhibitory actions of phenothiazines and hydrazines are possibly mediated through the neurohumoral agent, dopamine and its derivatives.

Acknowledgement. We appreciate the cooperation of the following pharmaceutical firms: Abbott, Armour, Merck, Pfizer, Schering and Wyeth for supplying the preparations used in this study.

We appreciate the technical assistance provided by I. Lourie, C. Landin and L. Kelley. We acknowledge the biometric guidance of Dr. E. I. Burdock.

References

- COURVOISIER, S., J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY and P. KOETSCHET: Proprietes pharmacodynamiques du chlorohydrate de chloro-3-(dimethylamine-3-propyl)-10 phenothiazine. Arch. int. Pharmacodyn. 92, 305—361 (1953).
- GRENELL, R. G., L. MAY, W. D. McElroy and J. Mendelson: Some structural and molecular factes of cerebral responses to drugs. Res. Publ. Ass. nev. ment. Dis. 37, 417—439 (1959).
- Hiebel, G., M. Bonvallet and P. Dell: Action dela chlorpromazine (Largactil, 4560 RP) au niveau du systeme nerveux central. Sem. Hôp. Paris 30, 2346 (1954).
- HORMIA, M., and A. HORMIA: Effect of chlorpromazine on adrenal cortex. Ann. Med. exp. Fenn. 36, Suppl. 3, 5—22 (1958).
- KOTHARI, N. J., and T. H. RINDANI: Effect of reservine free extract of Rauwolfia serpentina on stress induced activation of adrenal cortex. Arch. int. Pharmacodyn. 105, 68—72 (1956).
- and M. G. NAIK: Effect of reserpine free extract of Rauwolfia serpentina on the action of ACTH and hydrocortisone in man. Arch. int. Pharmacodyn. 111, 293—295 (1957).
- PEENEN, P. VAN, F. DIRK and E. LEONG WAY: The effect of certain nervous system depressants on pituitary-adrenal activating agents. J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 261—267 (1957).
- SAUNDERS, J. C.: Discussion Relationships of amine oxidase inhibitors to psychoses. Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, (3), 719—724 (1959).
- SNEDECOR, G. W.: Statistical methods, 5th edit., chapt. 10. Ames, Iowa: Iowa State College Press 1956.
- Sulman, F. G., and H. Z. Winnik: Hormonal effects of chlorpromazine. Lancet 1956 I, 161—162.

NAUTTAM J. KOTHARI, M. D., Research Facility, Rockland State Hospital Orangeburg, New York/U.S.A.

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer Wuppertal-Elberfeld (Vorstand: Prof. Dr. W. Wibth)

Vergleichende elektrencephalographische Untersuchungen einiger Phenothiazin-Derivate an wachen Katzen und Kaninchen

Von

F. HOFFMEISTER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. September 1960)

Auf die Unterschiede in den pharmakologischen und klinischen Wirkungsqualitäten von Phenothiazin-Derivaten der Promazin-, Perazinund Morazin-Gruppe¹ ist bereits mehrfach hingewiesen worden (WIRTH, GÖSSWALD, HÖBLEIN et al., WIRTH, GÖSSWALD und VATER; FLÜGEL).

In eigenen elektrencephalographischen Untersuchungen (Wieth und Hoffmeister) am Kaninchen konnte festgestellt werden, daß die Reizschwelle der durch elektrische Reize im ZNS ausgelösten EEG-Arousal-Reaktion durch einige Vetreter dieser Substanzgruppen in unterschiedlicher Weise beeinflußt wird. Promethazin führte in diesen Versuchen zu einer ausgeprägten Reizschwellenerhöhung, Promazin-Derivate und ein Morazin-Derivat waren etwas weniger wirksam, Perazin-Derivate verursachten dagegen in gleicher Dosierung nur ganz geringfügige Schwellenwerterhöhungen. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit den klinischen Wirkungsqualitäten dieser Substanzgruppen wurde die Vermutung ausgesprochen, daß die unterschiedliche Beeinflussung der Arousal-Reaktion im Zusammenhang mit der Fähigkeit dieser Substanzen zur Erzeugung von Dyskinesen (extrapyramidalen Erscheinungen) steht.

Im folgenden wird der Versuch unternommen, diese Vermutung durch eingehendere Untersuchung weiterer Verbindungen mit der gleichen Technik sowie durch Anwendung anderer Methoden zu überprüfen.

Methodik und Material

Als Versuchstiere dienten 15 weibliche Katzen, denen Dauerelektroden gesetzt worden waren, sowie 67 Kaninchen, die im akuten Versuch verwendet wurden.

Die Präparation der Kaninchen erfolgte nach Monnier und Laue (1953). Katzen wurden die Elektroden mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuch unter Evipan-Narkose mit Hilfe des stereotaktischen Apparates und unter Benutzung des stereotaktischen Atlas, beide nach

¹ Unter Morazin-Gruppe werden Phenothiazin-Derivate mit einem Morpholin-Rest in der Seitenkette am Ringstickstoff verstanden. Näheres s. S. 31.

JASPERS und MARSAN gesetzt, und nach HESS (1932) in einem Elektrodensockel zusammengefaßt und befestigt. Bei beiden Tierarten wurde an Stelle von fest mit den Ableitungskabeln verlöteten Elektroden eine Stecker-Sockel-Anordnung benützt, die von mir speziell für diesen Zweck entwickelt worden ist und es ermöglicht, die Verbindung vom Tier zum Verstärker je nach Bedarf zu trennen und wiederherzustellen.

Abgeleitet wurde bei Katzen von der Formatio reticularis mesencephalica (stereotaktische Koordinaten: frontal +2 mm, lateral 1 bis 3 mm, horizontal -3 mm), vom Thalamus (stereotaktische Koordinaten: frontal 11,5 mm, lateral 3–5 mm, horizontal +2 mm), vom Cortex (stereotaktische Koordinaten: frontal +26 mm, lateral 2–5 mm, intracortical).

Bei Kaninchen erfolgte die Ableitung von der Formatio reticularis mesencephalica (In Höhe der caudalen 2 Hügel in 15 mm Tiefe), dem Hippocampus, dem ventromedialen Thalamus und dem sensomotorischen Cortex.

Bipolar elektrisch gereizt wurde bei Katzen in der Formatio reticularis mesencephalica (gleiches Substrat kontralateral zur Ableitung) und im Thalamus (stereotaktische Koordinaten: frontal 11,5 mm, lateral 3—5 mm, horizontal + 2 mm); bei Kaninchen im ventromedialen Thalamus, und in der Formatio reticularis mesencephalica jeweils im gleichen Substrat kontralateral zur Ableitung, sowie im Hippocampus und ventralen Hypothalamus.

Die Elektrodenlage wurde in den meisten Fällen histologisch kontrolliert.

Im einzelnen wurden untersucht:

1. das Spontan-EEG von wachen Katzen unter Substanzgabe und die Auslösbarkeit der EEG-Wachreaktion durch Summersignal;

 Änderung der Amplitude von induzierten Potentialen unter Substanzeinfluß. Dabei wurden ausgewertet:

a) induzierte Potentiale, die sich vom frontalen Cortex (Koordinaten s. oben) auf elektrischen Reiz der Formatio reticularis mesencephalica von Katzen (Abb. 2 und 3) und Kaninchen (Abb. 1 und 4) ableiten lassen. Die Reizfrequenz betrug 3—5 Hz. Jeder Einzelreiz wird mit einer Potentialschwankung im Cortex von spezifischer Form und Amplitude beentwortet.

b) Recruiting-Potentiale im Cortex, die durch elektrischen Reiz (5 Hz) des ventromedialen Thalamus induziert wurden [Versuchstiere: wache Katzen (Abb. 5) und Kaninchen].

c) Potentiale, die durch niederfrequenten Reiz (5 Hz) im Hippocampus ausgelöst wurden (Versuchstiere: wache Kaninchen). Die Registrierung der Potentiale erfolgte im zum Reiz kontralateralen homologen Substrat. Die hier (2 a und c) angewandte Methode wurde für das wache Kaninchen von GANGLOFF und MONNIER (1957) beschrieben und von mir auf die Katze übertragen.

3. Die Schwellenänderung, der durch elektrischen Reiz ausgelösten EEG-Arousal-Reaktion am wachen Kaninchen.

Die Reaktion wurde durch hochfrequenten Reiz (250 Hz) in der Formatio reticularis mesencephalica, im ventralen Hypothalamus und im ventromedialen Thalamus ausgelöst. Die Reizschwelle beim unbehandelten Tier lag in unseren Versuchen um 0,1—0,5 V für Reticularis-Reiz, um 1—3 V für Thalamus- und Hypothalamus-Reiz. Schwellenänderungen sind in $\Delta V_{\rm max}$ angegeben. Dieser Index bedeutet, die bei jedem Tier innerhalb 60 min nach der Applikation maximal erzielte Schwellenerhöhung gegenüber der Vorkontrolle in Volt. Als Arousal-Reaktion bezeichneten wir jede EEG-Veränderung in den Cortex- bzw. Hippocampus-Ableitungen, die die für diese Reaktion typischen Merkmale (kleine Amplitude, hohe Frequenz bzw. Synchronisation) zeigte und auf einen 6 sec dauernden elektrischen Reiz im Cortex mindestens 10, im Hippocampus mindestens 6 sec anhielt.

Cortex- und Hippocampus-Arousal wurden getrennt ausgewertet.

Technische Daten. Niederfrequenzreiz Form. ret. und Recruiting 0,3—8 V, 0,02—3 msec, 3—5 Hz, Reizdauer 3—5 sec. Arousal: 0,1 bis 8 V, 0,1 msec, 250 Hz, Reizdauer 6 sec. Elektrodenabstand: 2—3 mm, Elektroden: durch Lack isolierte V 2a-Stahlröhrchen vom Durchmesser 0,3 mm und einer leitenden Spitze von 0,5—1 mm Länge.

Als Reizgerät diente der Laboratory-Stimulator 104 der Amer. Electronics in Verbindung mit einer Stimulus-Isolator-Einheit 112 der gleichen Firma. Registriert wurde auf einem "Schwarzer"-8-Kanal-Direktschreiber (Zeitkonstante 0,1, Frequenzblende 200). Während des Versuches befanden sich die Katzen freibeweglich in einem Käfig; die Kaninchen waren in einem den Körperformen angepaßten Kasten untergebracht.

Folgende Stoffe wurden geprüft:

a) Promethazin1 = N-(2'-Dimethylamino-propyl)Phenothiazin-HCl

¹ Atosil (Bayer).

b) Promazin-Gruppe:

Chlorpromazin¹ = 3-Chlor-N-(3'-Dimethylamino-propyl)Phenothiazin-HCl

 $\begin{array}{lll} 3\text{-Propionyl-Promazin}^{\,2} & = & 3\text{-Propionyl-N-}(3'\text{-Dimethylamino-propyl}) \\ \text{Phenothiazin-Maleinat} \end{array}$

c) Perazin-Gruppe:

 $3\text{-}Chlor\text{-}Perazin^3=3\text{-}Chlor\text{-}10\text{-}(3'\text{-}N\text{-}Methylpiperazino\text{-}N'\text{-}propyl)Phenothia-zin-Di-Maleinat}$

 $\begin{array}{lll} 3\text{-Propionyl-Perazin}^4 & = & 3\text{-Propionyl-10-}(3'\text{-N-Methylpiperazino-N'-propyl)-Phenothiazin-Dimaleinat} \end{array}$

 $3\text{-Butyryl-Perazin}^4 \ = \ 3\text{-Butyryl-10-}(3'\text{-N-Methylpiperazino-N'-propyl}) Phenothiazin-Dimaleinat$

¹ Megaphen (Bayer). ² Combelen (Bayer). ³ Nipodal (Bayer). ⁴ Prüfpräparate.

Perphenazin = 3-Chlor-10-(3'-N-Hydroxyāthylpiperazino-N'-propyl)Phenothiazin

d) Morazin-Gruppe:

3-Propionyl-Morazin¹ = 3-Propionyl-10-(3'-Morpholinopropyl) Phenothiazin-Fumarat

e) Wh 3363 1 = Diphenylamin (β -diāthylamino-āthyl)-carbamidthioester (Hydrochlorid)

Im Arousal-Versuch wurde vergleichend auch Scopolamin geprüft.

Ergebnisse

1. Beurteilung des Spontan-EEG und das Verhalten von Katzen unter Gaben von: a) Chlor-Promazin (Dosis 4,5 mg/kg intravenös) und 3-Propionyl-promazin (5 mg/kg intravenös). Mit Chlorpromazin wurden 10 Versuche an 10 Tieren durchgeführt. Kurz nach Applikation der Substanz zeigten sich über dem frontalen Cortex 5—8 Hz-Wellen, abwechselnd mit gehäuft auftretenden Spindeln von 12 Hz und großer Amplitude. Im Thalamus, weniger ausgeprägt in der Formatio reticularis traten sehr große synchrone 1—3 Hz-Wellen auf. Insgesamt findet sich an allen Elektroden eine Amplitudenvergrößerung, oft mit ausgeprägter Synchronisation, die in der Regel mit Frequenzerniedrigung verbunden sind. Die Wachreaktion auf ein Summer-Signal ist im allgemeinen ebenfalls blockiert. Das elektrencephalographische Bild beginnt sich 80 min nach der Injektion langsam zu normalisieren.

¹ Prüfpräparat.

Die Tiere erscheinen während des Versuches apathisch und schläfrig, können jedoch geweckt werden. Alle Tiere waren nach Ende des Versuches (nach 120 min) ataktisch, die Nickhäute waren vorgefallen. Nach 24 Std ist sowohl klinisch als elektrencephalographisch die Ausgangslage wiederhergestellt. Unter 3-Propionyl-Promazin wurden qualitativ und quantitativ ähnliche Befunde erhoben (3 Versuche an 3 Tieren).

b) 3-Propionyl-Perazin. Fünf Versuche an 5 Tieren wurden mit einer Dosis von 5 mg/kg intravenös durchgeführt. Die Substanz verursachte in 3 Fällen keinerlei gröbere EEG-Veränderungen, bei 2 Tieren konnte eine leichte Amplituden-Vergrößerung an der Reticularis-Ableitung beobachtet werden. Die Wachreaktion war in keinem Fall aufgehoben oder abgeschwächt.

Das Verhalten der Tiere während des Versuches war normal. Nach Abschluß der Untersuchung erschienen sie etwas gedämpft, die Nickhaut war in allen Fällen vorgefallen. Zwei Tiere (nicht identisch mit den oben erwähnten) befanden sich 3—5 Std nach der Injektion in einem katalepsieverwandten Zustand mit motorischer Antriebsschwäche.

- c) 3-Propionyl-Morazin. Drei Versuche an 3 Tieren mit einer Dosis von 18 mg/kg intravenös¹ wurden durchgeführt. Die Ergebnisse waren uneinheitlich. In einem Versuch konnte kein Effekt auf das Elektrencephalogramm beobachtet werden. Die Wachreaktion war in diesem Fall auslösbar. Im 2. Versuch zeigte sich ein "chlorpromazinähnliches" Bild mit Amplitudenvergrößerung in allen Ableitungen. Die Wachreaktion war hier 10 min nach der Injektion aufgehoben und weitere 10 min abgeschwächt. Bei einem 3. Versuch zeigten sich sofort nach der Injektion über der Thalamus-Ableitung 8—10 Hz-Spindeln von sehr großer Amplitude, die über die ganze Versuchsdauer anhielten. Cortex- und Reticularis-Ableitung blieben ohne Befund. Die Wachreaktion war nicht sicher auslösbar. Alle 3 Tiere befanden sich für 10—30 min nach der Injektion in Seitenlage. Bei Ende des Versuchs waren Nickhäute vorgefallen, Ataxie angedeutet.
- 2. Beeinflussung von induzierten Potentialen. a) Reizantwort im Cortex auf niederfrequenten elektrischen Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica von Katzen und Kaninchen. Durch Reticularis-Reiz im Cortex von Kaninchen induzierte Potentiale wurden unter 5 mg/kg Promethazin (Abb. 1, Tabelle 1) praktisch aufgehoben. Chlorpromazin war hier in einer Dosierung von 5—10 mg bei Kaninchen und 7,5 mg/kg intravenös bei Katzen (Abb. 2, Tabelle 1) qualititativ ähnlich, quantitativ dagegen vielleicht etwas schwächer wirksam.

¹ Die Substanz besitzt eine wesentlich geringere Toxicität als die Vergleichsverbindungen. DL 50 i.v. Maus = 180 mg/kg. Die Maus-i.v.-Toxicität der Vergleichsverbindungen liegt bei 60—80 mg/kg.

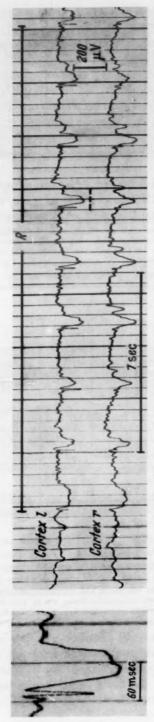


Abb. 1a. Waches Kaninchen, Ausgangslage, elektrischer Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica (3 Hz. 0.6 msec. 5 V). Papiervorschub 100 mm/sec. R Reizdauer. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; - - · Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

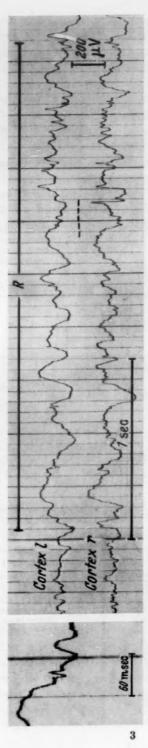
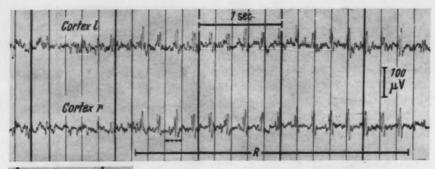


Abb. 1b. Dasselbe Tier wie in Abb. 1a 10 min nach 5 mg/kg Promethazin intravends (technische Daten wie in Abb. 1a). Die Reizantwort ist weitgehend abgeschwächt. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt. - - - Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben



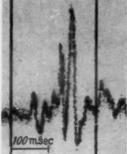


Abb. 2a. Oben: wache Katze, Ausgangslage, elektrischer Reiz in der Fomatio reticularis mesencepalica (5 Hz, 0,2 msec, 8 V), Papiervorschub 30 mm/sec, R Reizdauer. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt. - - - Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

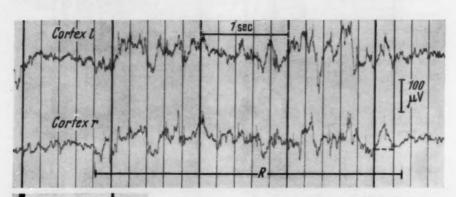




Abb. 2b. Oben: Dasselbe Tier wie in Abb. 2a 10 min nach 7,5 mg/kg Chlorpromazin intravenös (technische Daten wie in Abb. 2a). Die Reizantwort ist abgeschwächt oder aufgehoben. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; --- Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

Die Befunde mit 3-Propionyl-Promazin (5—10 mg/kg) und 3-Propionyl-Morazin (15—20 mg/kg) entsprachen denen unter Chlorpromazin (Tabelle 1). 3-Propionyl-Morazin wurde wegen seiner geringeren Toxicität höher dosiert. Im Gegensatz zu diesen Stoffen blieben 3-Chlor-Perazin in der Dosierung von 5—10 mg, 3-Propionyl-Perazin (Dosis 5—10 mg/kg intravenös) (Abb. 3, Tabelle 1) an Katzen und Kaninchen und Perphenazin (Dosis 5—10 mg/kg intravenös) (Abb. 4, Tabelle 1) bei Kaninchen ohne besonderen Einfluß auf die corticale Reizantwort.

b) Recruiting. Von allen untersuchten Verbindungen waren nur Chlorpromazin (Abb. 5) und 3-Propionyl-Promazin (Dosis 5—10 mg/kg intravenös) an Katzen und Kaninchen im Sinne einer Amplitudenerhöhung der Potentiale wirksam. Alle anderen Stoffe blieben ohne Effekt (Tabelle 1).

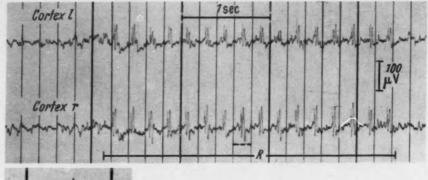
Tabelle 1. Veränderungen der Amplitude von reticulär und thalamisch induzierten Potentialen im Cortex. (Einzelheiten zur Methodik siehe Text)

Substanz	Dosis mg/kg intra- venös	Anzahl der Versuche	Tierart	Amplitude der Reizantwort im Cortex auf Reticularis- reiz	Amplitude Recruiting
Promethazin	5	5	Kaninchen	(-)	(0)
Chlorpromazin	5—10	11 10	Katze Kaninchen	(-)	(+) (+)
3-Propionyl-Promazin	5-10	2 2	Katze Kaninchen	(-)	(+) (+)
3-Chlor-Perazin	5-10	3 2	Katze Kaninchen	$(\emptyset) \rightarrow (-)$	(\emptyset) $(\emptyset) \rightarrow (+)$
3-Propionyl-Perazin .	5—10	4 4	Katze Kaninchen	(Ø) (Ø)→(+)	(Ø) (Ø)
Perphenazin	5—10	8	Kaninchen	(Ø)	(∅)→(+)
3-Propionyl-Morazin .	15-20	3 7	Katze Kaninchen	$(-) \rightarrow (\emptyset)$ $(-) \rightarrow (\emptyset)$	(Ø) (Ø)

Zeichenerklärung. (+) = Amplituden-Erhöhung; (θ) = keine signifikante Veränderung; (θ) \rightarrow (+) = überwiegend keine Veränderung, teilweise Amplituden-Erhöhung; (—) = Amplituden-Abfall; (—) \rightarrow θ) = überwiegend Amplituden-Abfall, teilweise keine Veränderung; (θ) \rightarrow (—) = überwiegend keine Veränderung, teilweise Amplituden-Abfall.

c) Durch Hippocampus-Reiz ausgelöste Potentiale wurden durch keines der angewandten Phenothiatin-Derivate signifikant beeinflußt.

3. Reizschwellenänderung der EEG-Arousal-Reaktion. Nach Promethazin (Dosis: 5 mg/kg intravenös) wird die corticale Reaktion unter Substanzeinwirkung praktisch ausgelöscht. Bemerkenswert ist die starke Beeinflussung der Hippocampus-Arousal. Scopolamin (1 mg/kg



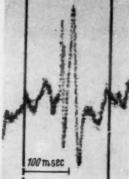


Abb. 3a. Oben: wache Katze, Ausgangslage, elektrischer Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica (5 Hz, 0,2 msec, 5,1 V), Papiervorschub 30 mm/sec, R Reizdauer. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; - - - Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

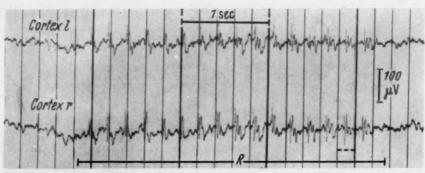




Abb. 3b. Oben; Dasselbe Tier wie in Abb. 3a 10 min nach 7,5 mg/kg 3-Propionyl-Perazin intravenös (technische Daten wie in Abb. 3a). Die Reizantwort ist weitgehend erhalten. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; --- Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

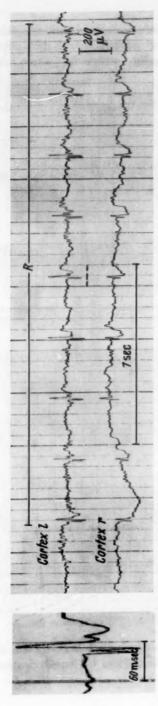


Abb. 4a, Waches Kaninchen, Ausgangslage, elektrischer Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica (3 Hz. 0.6 msec, 5 V), Papiervorschub 100 mm/sec, R Reizdauer. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; --- Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

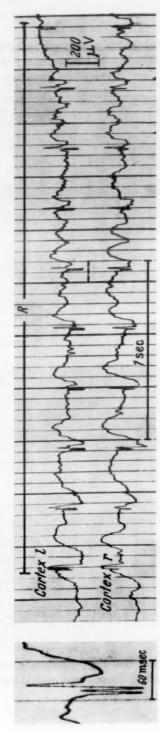
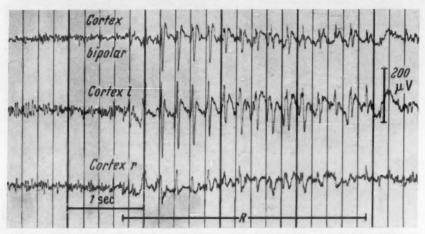


Abb. 4b. Dasselbe Tier wie in Abb. 4a 10 min nach 10 mg/kg Perphenazin intravends (technische Daten wie in Abb. 4a). Die Reizantwort ist erhalten. Links: Ein Einzelreiz vergrößert dargestellt; · · · · Lage des Einzelreizes im Übersichtsbild oben

intravenös) und Wh 3363 (5 mg/kg intravenös) rufen ein ähnliches Bild hervor (Abb. 6). Chlorpromazin (5 mg/kg intravenös), 3-Propionyl-Morazin und 3-Propionyl-Promazin (5 mg/kg intravenös) waren auf



Abb, 5a. Wache Katze, Ausgangslage. Recruiting auf elektrischen Reiz im ventralen Thalamus (stereotaktische Koordinaten, siehe Methodik), 5 Hz, 0.2 msec, 5.3 V. Papiervorschub 30 mm/sec. R Reizdauer

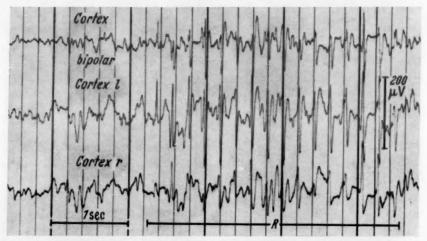


Abb. 5b. Dasselbe Tier wie in Abb. 5a, 10 min nach 7,5 mg/kg Chlorpromazin intravenös. Technische Daten wie in Abb. 5a. Die Amplitude der Recruiting-Potentiale ist vergrößert. Cortex 1 = unipolare Ableitung links, Cortex r = unipolare Ableitung rechts, Cortex bipolar = bipolare Ableitung über die Mittellinie von linker und rechter Cortex-Elektrode

die corticale und Hippocampus-Arousal deutlich schwächer wirksam als Promethazin, Scopolamin und Wh 3363. Der Effekt ist jedoch deutlich sichtbar (Abb. 6). Die Stoffe der Perazin-Gruppe (3-Propionyl-Perazin, 3-Butyryl-Perazin und Perphenazin) waren dagegen in der Standard-Dosie-

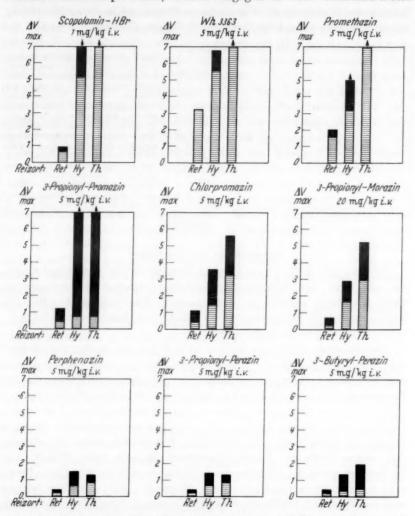


Abb. 6. Reizschwellenbestimmung der Arousal-Reaktion am wachen Kaninchen, 3 Tiere pro dosi und Substanz, Mittelwerte. Die Höhe der schwarzen Säulen gibt die Reizschwellenerhöhung für die corticale Arousal, die Höhe der gestrichelten für die Hippocampus-Arousal wieder. $AV_{\rm max}=$ Mittelwerte der bei jedem Tier innerhalb 60 min nach der Applikation maximal erreichten Schwellenerhöhung in Volt, die zur Auslösung der Arousal-Reaktion benötigt wurde. Reizort: Ret Formatio reticularis mesencephalica; Hy ventraler Hypothalamus; Th ventromedialer Thalamus. Technische Daten: 250 Hz, Reizdauer 6 sec

rung von 5 mg/kg intravenös praktisch unwirksam auf die Reizschwelle der Arousal (Abb. 6).

Auch eine Erhöhung der Dosis auf subtoxische Dosen (20 mg/kg) beeinflußt die Schwelle für die Hippocampus-Arousal unter 3-Propionyl-Perazin nur unbedeutend. Die corticale Arousal ist in dieser Dosierung immer noch schwächer betroffen als nach 5 mg/kg Chlorpromazin (Abb. 7).

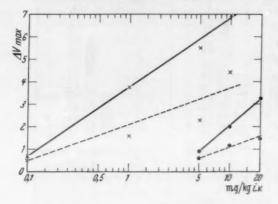


Abb. 7. Reizschwellenbestimmung der Arousal-Reaktion am wachen Kaninchen, Dosis-Wirkungskurve. Mittelwerte aus 3 Tieren pro dosi und Substanz, Reizort ventromedialer Thalamus, Technische Daten 0,1 msec, 250 Hz, Reizdauer 6 sec. A Vmax Mittelwert der bei jedem Tier innerhalb 60 min nach der Applikation maximal erreichten Schwellenerhöhung in Volt, die zur Auslösung der Arousal-Reaktion benötigt wurden. x-x Chlorpromazin, Cortex-Arousal: Chlorpromazin, Hippocampus-Arousal; • - • 3-Propionyl-Perazin, Cortex-Arousal; . - - - 3-Propionyl-Perazin, Hippocampus-Arousal

Besprechung der Ergebnisse

Eine exakte neurophysiologische Interpretation von Ergebnissen, die wie hier mit rein elektrencephalographischen Untersuchungs-Methoden erzielt wurden, ist problematisch. Die vorliegenden Befunde machen jedoch für die untersuchten Phenothiazin-Abkömmlinge folgende Wirkungsqualitäten wahrscheinlich:

Das Spontan-EEG von Katzen wird durch die beiden zur Gruppe der Promazine gehörenden Phenothiazin-Abkömmlinge Chlorpromazin und 3-Propionyl-Promazin im Sinne einer Amplitudenerhöhung, die mit Frequenzabnahme verbunden ist, verändert. Die beiden Stoffe hemmen ebenso wie Promethazin das Auftreten von induzierten Cortex-Potentialen auf elektrische Reizung der Formatio reticularis mesencephalica. Dagegen nimmt die Amplitude von Recruiting-Potentialen unter Einwirkung der beiden Stoffe zu. Unter Promethazin konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Gleichlautende Befunde wurden für Chlor-Promazin unter anderem von Gangloff u. Monnier (1957) sowie von Killam und von Bradley (1957) erhoben. Im Gegensatz hierzu beeinflussen die Perazin-Derivate 3-Propionyl-Perazin, 3-Chlor-Perazin und Perphenazin in Dosen bis zu 10 mg/kg intravenös in der gleichen Versuchsanordnung weder reticulär induzierte Potentiale im Cortex noch die Amplitude des Recruiting nennenswert.

Das Spontan-EEG der Katze wird unter 3-Propionyl-Perazin in Dosen bis zu 5 mg/kg ebenfalls nicht signifikant verändert.

3-Propionyl-Morazin liegt in seiner Wirkungsstärke auf Spontan-EEG und induzierte Potentiale etwa zwischen den beiden beschriebenen Substanz-Gruppen, wobei es mehr der Promazin- als der Perazin-Gruppe zugehörig erscheint.

Wie schon eingangs erwähnt, konnten Wirth und Hoffmeister bei Reizschwellenbestimmungen der EEG-Arousal-Reaktion (elektrischer Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica, im Hypothalamus und im ventromedialen Thalamus) an wachen Kaninchen qualitativ ähnliche Gruppenunterschiede feststellen. Dieser Befund ließ sich jetzt auch bei Prüfung weiterer Verbindungen und bei Erhöhung der Dosis bestätigen. Die Hemmung der EEG-Arousal-Reaktion scheint in den hier untersuchten Beispielen, der Blockierung der corticalen Antwort auf niederfrequenten elektrischen Reticularisreiz zu entsprechen.

Es ist demnach wahrscheinlich, daß bei beiden Untersuchungsmethoden identische oder zumindestens gleichgerichtete Funktionskreise angesprochen werden. Diese Funktionskreise werden durch Promethazin, Scopolamin und Wh 3363 stark, durch die Promazin- und Morazin-Derivate weniger ausgeprägt, unter Perazin-Derivaten und Reserpin (Gangloff u. Monnier 1957) in therapeutischen Dosen kaum blockiert. Diese Aussage gilt jedoch nur für die Ansprechbarkeit dieser Funktionssysteme gegenüber elektrischen Reizen in der Formation reticularis mesencephalica. (Wird im folgenden von Arousal-Blockade gesprochen, so ist nur diese Wirkungsqualität gemeint.) Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei Prüfung des Verhaltens oder bei Anwendung peripherer sensibler Reize auch innerhalb der besprochenen Substanzgruppen ganz andere Verhältnisse vorliegen können.

In allgemein-pharmakologischen Untersuchungen konnten Wirth, Gösswald et al. zeigen, daß 3-Chlor-Perazin¹, 3-Propionyl-Perazin, 3-Butyryl-Perazin und Perphenazin¹ im Katalepsie-Test an der Ratte (Courvoisier, Durcrot et al.) sowie im Sedations-Test an der Maus an der "Schiefen Ebene" wesentlich stärker wirksam sind als Chlor-promazin, 3-Propionyl-Promazin und 3-Propionyl-Morazin, während Promethazin¹ und Wh 3363¹ in diesen Testen praktisch keinen Effekt aufweisen. Umgekehrt besitzen die aufgeführten Perazin-, Promazin-und Morazin-Derivate im Gegensatz zu Promethazin und Wh 3363¹ nur schwache Antiacetylcholin-Aktivitäten am isolierten Meerschweinchen-Ileum in vitro (Wirth, Gösswald und Vater).

Der Vergleich dieser pharmakologischen Wirkungsqualitäten mit den elektrophysiologischen Eigenschaften der untersuchten Pharmaka (Tabelle 2) zeigt deutliche Zusammenhänge zwischen Katalepsie, Sedation und Spasmolyse einerseits und der elektrischen Beeinflussung des reticulo-corticalen Arousal-Systems andererseits.

Die starken Arousal-Blocker Promethazin und Wh 3363 verfügen, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, auch über ausgeprägte Antiacetylcholin-

¹ Unveröffentlichte Mitteilung.

Tabelle 2

Substanz	Katalepsie Ratte	Sedation Maus	Spasmolyse Meerschweinchen (Anti- Acetylcholin- Wirkung isol. Dünndarm)	Beeinflussung des reticulo-corticalen Arousal-Systems Kaninchen und Katze (elektrischer Reiz Form reticul.)
3-Propionyl-Perazin .	++	++	Ø	Ø
3-Butyryl-Perazin .	++	++	Ø	0
3-Chlor-Perazin	++	++	Ø	Ø
Perphenazin	++	++	Ø	Ø
3-Propionyl-Promazin	+	+	-0	+
3-Chlor-Promazin	+	+	0	+
3-Propionyl-Morazin .	(+)	(+)	0	(+)
Promethazin	0	Ø	++	++
Wh 3363	0	0	++	++

Zeichenerklärung. θ = ohne besondere Wirkung; (+) = angedeutete Wirkung; + = mittlere Wirkung; ++ = deutliche Wirkung.

Eigenschaften, sind jedoch nur schwach sedativ und kataleptisch wirksam. Umgekehrt nimmt mit zunehmender Sedation und Katalepsie die Arousal-Blockade ab.

Eine von Bente und Itil in den letzten Jahren systematisch durchgeführte vergleichende Untersuchung des EEG von Patienten unter dem Einfluß einer Reihe von Phenothiazin-Derivaten ermöglicht über den Vergleich mit dem pharmakologischen Experiment hinaus eine Gegenüberstellung von tierexperimentellen elektrencephalographischen Ergebnissen mit EEG-Befunden am Menschen. Die Autoren beobachteten deutlich voneinander abweichende Veränderungen im elektrencephalographischen Bild nach Promethazin- bzw. Promazin- bzw. Perazin-Derivaten. Sie fanden nach besonders langsamer Injektion von Chlorpromazin bestimmte zeitlich aufeinanderfolgende elektrencephalographische Veränderungen, die sie als Stadium I und II bezeichneten. Das Stadium I ist charakterisiert durch Spannungserhöhung der Grundaktivität, Synchronisation und abnehmende Frequenz des α-Rhythmus. Im folgenden Stadium II zeigt sich eine Abflachung der Kurve und es erscheinen langsame Wellen niedriger Amplitude. Während nach Chlorpromazin beide Stadien etwa gleich deutlich ausgeprägt sind, ist das Stadium I nach Promethazin nur andeutungsweise vorhanden oder fehlt. Phenothiazin-Piperazin-Derivate verursachen ein betontes und verlängertes Stadium I mit ausgesprochener Betonung der Verlangsamung und Spannungszunahme der Grundaktivität. Dagegen ist das

Stadium II nur sehr gering ausgeprägt. Die Veränderungen lassen sich hier mit Kurvenbildern vergleichen, wie sie nach Reserpin gesehen werden.

Versucht man diese Befunde auf unsere tierexperimentellen Ergebnisse zu übertragen, so würde der Promethazin-Typ im menschlichen EEG (Stadium II betont) als Ausdruck einer Dämpfung des ascendierenden reticulär-corticalen Arousalsystems zu werten sein. Die Promazine (Chlorpromazin) nehmen bei gleichmäßiger Betonung beider Stadien, d. h. mit einer mäßig ausgeprägten Dämpfung des Arousal-Systems eine Mittelstellung ein. Ein Analogon für den Perazintyp im menschlichen EEG (Stadium I ausgeprägt) fehlt in unseren Versuchen. Dieser EEG-Typ ist lediglich charakterisiert durch die nicht vorhandene Beeinflussung des Arousal-Systems.

Perazin-Derivate 3-Chlor-Die Perazin, 3-Propionyl-Perazin, 3-Butyryl-Perazin und Perphenazin verursachen in der Klinik häufiger, schneller und ausgeprägter dyskinetische Zustände (abulisch-akinetisches Syndrom nach Flügel) als Promazin- und Morazin-Derivate. Promethazin und Wh 3363 besitzen dagegen deutliche anti-dyskinetische Eigenschaften. Unsere Vermutung, daß eine Dämpfungskomponente auf das Arousal-System innerhalb des Wirkungsspektrums eines Phenothiazin-Derivates zur Abschwächung von dyskinetischen Effekten in der Klinik beiträgt, scheint sich demnach zu bestätigen. Bei einer vergleichenden

	×		
,	9	0	
	4		
,	ž	Š	
E	d	3	
ζ	_	٦	

	Katalepsie	,	Spasmolyse (in vitro) (Anti-Acetylholin-	Dämpfung des reticulären Arousal-Systems	EEG des	EEG des Menschen	Development	Besserung von Symptomen
	Tierversuch	Tierversuch	wirkung am isolierten Dûnndarm)	im Tierversuch (elektrischer Reiz Form. ret. mesenc.)	Stadium I betont (Bente)	Stadium II betont (Bente)	Stadium II in der Klinik betont (Bente)	des schizophrenen Formenkreises (antipsychotische Wirkung)
Promethazintyp	9	9	++	+++	ø	1	9	-
Dromoginton					4	1	0	0
diamazanta	+	+	3	+	+	+	+	+
Donagintum							voi soggit	Verzogert
Teragingh	++	++	0	0	++	0	++	++

Untersuchung einer Reihe von Phenothiazin-Derivaten konnte Himwich und Rinaldi ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Arousal-Blockade und Antiparkinson-Wirkung aufzeigen.

In neuerer Zeit haben WIRTH tierexperimentell und FLÜGEL et al. klinisch auf Parallelen zwischen pharmakologischen Befunden (Katalepsie, Sedation, Antiapomorphin-Wirkung) und "antipsychotischer" Wirkung innerhalb einer homologen Reihe von 3-acylierten Perazinen hingewiesen. Es erschien deshalb von Interesse, im weiteren Rahmen der hier untersuchten Substanzgruppen Pharmakologie, elektrophysiologische Ergebnisse und "antipsychotische" Wirkung¹ in der Klinik in Beziehung zu setzen (Tabelle 3).

Es zeigt sich, daß diejenigen Stoffe die stärkste "antipsychotische" Wirkung besitzen, die tierexperimentell den stärksten kataleptischen und sedativen Effekt aufweisen, jedoch den schwächsten Einfluß auf das Arousal-System besitzen.

Dieser Befund ist in sofern überraschend, als die Arousal-Blockade bisher häufig als ein wichtiger Bestandteil der pharmakodynamischen Wirkungsqualitäten eines zur Behandlung von Geisteskrankheiten benützten Stoffes betrachtet wurde (Bradley und Key 1959).

Der Versuch einer qualitativen und quantitativen Gruppierung und die Übertragung von tierexperimentellen elektrencephalographischen Befunden auf den Menschen kann natürlich nur beschränkte Aussagekraft besitzen. Es erschien jedoch nützlich, einige mit den verschiedensten Mitteln gewonnene Befunde unter verschiedenen Gesichtswinkeln zu ordnen und zu beleuchten.

Zusammenfassung

Promazin-Derivate (Chlorpromazin und 3-Propionyl-Promazin), die Perazin-Derivate 3-Propionyl-Perazin, 3-Butyryl-Perazin, 3-Chlor-Perazin und Perphenazin, weiterhin Promethazin und 3-Propionyl-Morazin wurden vergleichend in 3 elektrencephalographischen Versuchs-Anordnungen untersucht.

- 1. Das Spontan-EEG von wachen Katzen wurde durch Chlorpromazin (4,5 mg/kg intravenös) und 3-Propionyl-Promazin (5 mg/kg intravenös) im Sinne einer Amplitudenzunahme und Frequenzverminderung verändert, während unter 3-Propionyl-Perazin (5 mg/kg intravenös) keine gröberen EEG-Veränderungen beobachtet wurden.
- 2. Die Amplitude der Reizantwort im Cortex auf mederfrequenten elektrischen Reiz in der Formatio reticularis mesencephalica von wachen

¹ Günstige Beeinflussung von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises.

Katzen und Kaninchen wurde durch die Stoffe der Promazin-Gruppe (5—10 mg/kg intravenös) stark verkleinert, während unter Perazin-Gabe (1—10 mg/kg intravenös) ein solcher Effekt nicht nachweisbar war. Bei Kaninchen wurde die Amplitude dieser Reizantwort unter Promethazin (5 mg/kg intravenös) und 3-Propionyl-Morazin ebenfalls stark verkleinert. Die Amplitude von Recruiting-Potentialen im Cortex von Katzen und Kaninchen wurde durch die Stoffe der Promazin-Gruppe erhöht, alle anderen geprüften Stoffe waren hier ohne Wirkung.

3. Die elektrische Reizschwelle der corticalen und Hippocampus-Arousal von wachen Kaninchen wurde durch Promethazin (5 mg/kg intravenös) stark, durch die Stoffe der Promazin-Gruppe (0,1—10 mg je kg intravenös) und das Morazin-Derivat (5 mg/kg intravenös) mittelstark, durch die Verbindungen der Perazin-Gruppe (5 mg/kg intravenös) praktisch nicht erhöht.

Diese Ergebnisse werden besonders unter dem Gesichtspunkt der allgemein-pharmakologischen sowie der klinischen Wirkung der untersuchten Stoffe diskutiert.

Literatur

Bente, D., and T. Itil: A comparison of the action of various phenothiazine compounds on the human-EEG. In P. B. Bradley, P. Deniker and L. Radouco-Tohmas, Neuro-psychopharmacology I., Proc. of the First Internat. Congr. of the Collegium Internat. Neuro-Psychopharmacologicum, Rome, Sept. 1958. Amsterdam: Elsevier 1959, p. 496.

Bradley, P. B., and A. J. Hance: The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. Electroenceph. clin.

Neurophysiol. 9, 191-215 (1957).

—, and B. J. Key: A comparative study of the effects of drugs on the arousal systems of the brain. Brit. J. Pharmacol. 14, 340—349 (1959).

COURVOISIER, S., R. DUCROT et L. JULOU: Intern. Symposion über psychotrope Pharmaka, Mailand, Mai 1957. In: Psychotropic drugs, herausgeg. von Gara-TINI u. Ghetti, S. 373. Amsterdam 1957.

FLÜGEL, F.: Die medikamentöse Therapie der endogenen Psychosen. Vortrag vor der Nervenärztl. Ges. Frankfurt a. M. am 20. 2. 1959.

 D. Bente, T. Itil u. M. Molitoris: Klinische Untersuchungen in der Reihe der acylierten Piperazino-Phenothiazin-Derivate. Vortrag 2. Symposion C.I.N.P., Basel 1960.

GANGLOFF, H., and M. MONNIER: Topic action of reserpine, serotonin and chlor-promazine on the unanesthetized rabbit's brain. Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 83—104 (1957).

HESS, W. R.: Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subcorticaler Hirnabschnitte. Leipzig: Georg Thieme 1932.

HIMWICH, H. E., F. RINALDI and D. WILLIS: An examination of phenothiazine-derivates with comparison of their effects on the alerting reaction, chemical structure and therapeutic efficacy. J. nerv. ment. Dis. 124, 53—57 (1956).

JASPERS, H., and C. AIMONE-MARSAN: A stereotactic atlas of the diencephalon of the cat. Published by: The National Research Council of Canada, Ottawa. KILLIAM, F., and Ph. D. KILLIAM: Studies of LSD and Chlorpromazine. Psychiat.

Res. Rep. Amer. psychiat. Ass. 6, 35-45 (1956).

MONNIER, M., et H. LAUE: Technique de derivation des activités électriques corticales et sous-corticales pendant la stimulation du diencéphale chez le lapin.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 73-80 (1953).

WIRTH, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen in der Reihe der acylierten Piperazino-Phenothiazin-Derivate. In E. ROTHLIN, Neuro-psychopharmacology, vol. 2. Proc. of the Second Meeting og the Collegium Internat. Neuropsychopharmacologicum, Basle, 1960. Amsterdam: Elsevier 1961.

 R. Gösswald, U. Hörlein, Kl.-U. Risse u. H. Kreiskott; Zur Pharmakologie acylierter Phenothiazin-Derivate. 1. Mitt. Arch. int. Pharmacodyn. 115, 1—31

(1958).

— u. W. Vater: Zur Pharmakologie acylierter Phenothiazin-Derivate. 2. Mitt.

Arch. int. Pharmacodyn. 123, 78-114 (1959).

—, u. F. HOFFMEISTER: Elektrencephalographische Untersuchungen mit Phenothiazin-Derivaten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 236, 103—106 (1959).

Dr. F. Hoffmeister, Pharmakologisches Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld Thudichum Psychiatric Research Laboratory Galesburg State Research Hospital Galesburg, Illinois

An EEG Analysis of the Stimulant Effects of 7,2-(3 Phenyl-2-Propyl) Aminoethyl Theophylline HCl (BZT)* on Rabbit Brain

By

WILLIAM G. VAN METER, GIOVANNI F. AYALA** and THOMAS A. MURPHY

With 3 Figures in the Text

(Received April 7, 1960)

Abstract

BZT an aromatic amino alkyl theophyllinate, structurally related to amphetamine and theophylline, was injected intravenously into rabbits and an electroencephalographic analysis was made. It was found that small doses of 5-20 mg/kg produced transient EEG arousal patterns persisting for approximately 15 minutes while greater amounts of the drug, 20 mg/kg and above, could evoke EEG seizure patterns. Atropine irreversibly blocked the BZT induced EEG arousal. Chlorpromazine, however, proved to have reversible antagonistic EEG effects against BZT. The BZT alerting could be reversed to the chlorpromazine sleep pattern and this blocking effect was changed to an arousal following the administration of BZT. Brain stem transections anterior to the midbrain prevented the BZT alerting response. A different result was noted if the brain stem transection passed through the level of the inferior colliculus leaving the cephalad midbrain reticular formation intact. In this preparation the effects of BZT were the same of those seen in the intact animal as BZT continued to evoke an EEG arousal response. The effect of BZT on recruiting potentials elicited by stimulation of the anterior mediothalamic nuclei revealed a depression of response in only 2 of 6 experiments. Thus the BZT-evoked EEG activation does not appear to depend on depression of the sleep component originating in the mediothalamic nuclei. It is concluded that the effect evoked by BZT involves a mechanism of action that includes stimulation of the midbrain reticular formation.

Amphetamine as well as xanthine and its derivatives are used extensively as central nervous system stimulants. However, their site of action in the brain has not been clarified. Theophylline (1,3 dimethyl

** G. F. AYALA on leave from Neurosurgical Clinic University of Milan, Milan, Italy.

^{*} We wish to acknowledge the Johnson & Johnson Pharmaceutical Laboratories for liberally supplying us with BZT 7,2-(3 phenyl-2-propyl) aminoethyl theophylline HCl.

xanthine) administered in large amounts may induce EEG seizure patterns (Johns et al.), while caffeine (1,3,7, trimethyl xanthine) in smaller doses evokes EEG arousal responses (Krupp et al.). BZT, the drug of our present concern, is structurally derived from amphetamine and theophylline to form an aromatic amino alkyl theophyllinate (Fig. 1).

Previous pharmacological data¹ reveals BZT to be a stronger stimulant than caffeine citrate and ephedrine in increasing motility of mice. BZT

$$\begin{array}{c|c} O & N-CH_2-CH_2-NH-CH-CH_3-NH$$

Fig. 1. Structural Formula of BZT

also exerts a musculospasmolytic effect on the isolated guinea-pig intestine. The contraction power of the isolated guinea-pig heart, used in the heart-lung preparation, is augmented. This drug administered in large amounts also increases coronary blood pressure as revealed by the administration of $10^{-4} \, \text{g/ml}$. BZT in the isolated guinea-pig heart using the Langendorff perfusion technic¹. In addition, BZT increases the cerebral blood flow in the dog and has a marked diuretic effect in the rabbit. A temporary vagolytic action and potentiation of the rise of blood pressure evoked by epinephrine and norepinephrine are observed, suggesting adrenergic properties. The present report is an investigation of the effects of BZT on the central nervous system of rabbits as evidenced by electroencephalographic results.

Method

Twenty rabbits were prepared following a method used by RINALDI and HIMWICH (1955a, 1955b). The animals were tracheotomized under local anesthesia, curarized, and artificially respired. These procedures were followed by a bilateral vagotomy and denervation of the carotid sinuses with a formalin swab. Recordings were taken from bilaterally placed silver ball electrodes resting on the dura of the motor cortex, and also from coaxial, enamel insulated, copper electrodes. Location of these deep electrodes was verified by the characteristic EEG pattern of the hippocampus and gross sectioning of the brain. The electrocardiogram was simultaneously recorded. Injections of drugs were either

¹ Unpublished report from Johnson and Johnson Laboratories, New Brunswick, New Jersey, Homburg 814 (BZT).

through the marginal ear vein or a polyethylene cannula inserted into the fermoral vein and periodically washed with heparin.

In four animals, sections were made either in the anterior midbrain or through the inferior colliculus. These rabbits were prepared as above, then the posterior margin of the cerebrum was exposed, the carotid arteries clamped, and the brain stem sectioned with a spatula. No injections were made for one hour to allow post-operative recovery. All brains thus prepared were later removed, fixed in formalin, and sectioned in order to ascertain the locus of the cut.

The animals were kept in a dark, silent room. Each was allowed to trace a resting EEG pattern and responses to auditory, pain, and tactile stimuli were recorded before any injections were made. Thus, each rabbit served as its own control.

Recruiting potentials were evoked by utilizing bipolar nichrome electrodes implanted in the anterior midline nuclei of the thalamus (Dempsey and Morrison). Tracings were taken from silver ball electrodes resting on the dura of the motor cortex. The parameters of stimulation used to elicit the recruiting response were in the range of 3.0—7.0 volts, 1.5 milliseconds duration and frequencies from 4.0/sec to 10.0/sec. The stimuli were allowed to flow for 5.0 seconds, and series of 3 were taken at 30 second intervals. An EEG arousal reaction was produced by thalamic stimulation keeping constant the voltage 3.0—7.0, and duration, 1.5 milliseconds, but increasing the frequency to approximately 100—150/second.

Results

The typical control pattern of the resting animal alternated between the classical sleep and alert patterns (Fig. 2, section 1 control). External stimuli, as well as heparin injections, produced a transient alerting of the EEG lasting several seconds. BZT in amounts below 5 mg/kg, caused no observable EEG changes. Doses between 5 mg/kg and 20 mg/kg total elicited an immediate arousal which lasted for approximately 15 minutes (Fig. 2, section 2 BZT 15 mg/kg). After the alert subsided the normal control pattern return. The duration of alerting seems to be independent of the dosage range of 5—20 mg/kg.

Chlorpromazine and BZT proved to have antagonistic EEG effects. The injection of 5 mg/kg of chlorpromazine changed a BZT-induced alert to the characteristic EEG blocking of chlorpromazine (Fig. 2 section 3). In contrast, further doses of BZT could alert this chlorpromazine sleep pattern (Fig. 2, section 4). The antagonism was independent of the order of injection of these two drugs, and could be repeatedly demonstrated in the same animal. On several occasions after chlorpromazine had reversed the alert pattern in the neocortex, the hippocampus retained its BZT-induced alert pattern.



Fig. 2. Effects of Chlorpromazine and Atropine on BZT EEG Alerting. Section 1. Control showing alternate sleep and alert patterns. Section 2. EEG arousal following the administration of BZT 15.0 mg/kg i.v. Section 3. Chlorpromazine 5.0 mg/kg i.v. successfully antagonizes BZT arousal. Section 4. BZT 5.0 mg/kg i.v. sleep pattern. Section 5. Atropine 5.0 mg/kg i.v. antagonizes BZT arousal producing an EEG sleep pattern. Section 6. BZT 10.0 mg/kg i.v. fails to reverse atropine sleep pattern though the recurrent frequency of 14 c/s sleep spindles is less. Leads in the figures presented are: L. motor — left motor cortex; R. motor — right motor cortex; L. limble — left limble cortex; L. hippo — left hippocampus; R. hippo — right limble cortex; L. thalamus — left thalamus; EKG — electrocardiogram

Atropine irreversibly blocked the BZT alert pattern in all leads (Fig. 2, Sect. 5). The addition of increased amounts of BZT (20 mg/kg and above) did not significantly reverse the atropine-induced sleep pattern, though some spindle activity was eliminated (Fig. 2, Sect. 6). However, physostigmine could readily alert the atropine evoked sleep tracings.

In rabbits with transections through the inferior colliculus a small dose of BZT caused its usual alerting response, and this reaction was reversed by chlorpromazine as in the intact preparation.

BZT causes no alteration in arousal response

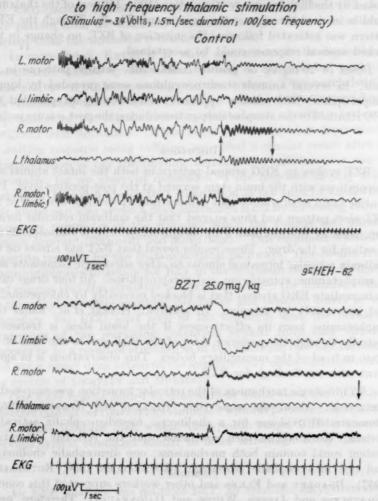


Fig. 3. Effects of BZT on arousal response evoked by high frequency thalamic stimulation. Note the continued EEG alerting to high frequency thalamic stimulation after the l.v. injection of BZT 25.0 mg/kg total

A transverse section anterior to the midbrain prevented any alerting of the cortex by BZT, but did not prohibit the characteristic effects of physostigmine and atropine. However, higher doses of BZT continued to produce seizures in all leads of these preparations, although neural connections between these areas and the midbrain had been severed.

The recruiting response could occasionally be depressed following the administration of BZT in amounts of approximately 25 mg/kg. This dosage is very near the threshold amount required to evoke seizure activity and therefore may be a result of drug toxicity. The EEG arousal evoked by the high frequency stimulation (100—150/sec) of the thalamus could be elicited throughout the experiment (Fig. 3). Though the EEG pattern was activated following the injection of BZT, no change in the evoked arousal response could be ascertained.

Doses of 20 mg/kg or greater could evoke seizure patterns in all leads. In several animals these convulsions were preceded by hippocampal spikes. BZT seizures appeared even following atropine but the EEG returned to the atropine sleep pattern during the post-seizure period.

Discussion

BZT evokes an EEG arousal pattern in both the intact animal and preparations with the brain stem severed at the post-pontine level. Prepontine brain stem transections demonstrate irreversible blocking of the BZT alert pattern and thus suggest that the midbrain reticular formation, possibly ROTHBALLER's adrenergic component, is a susceptible site of action for the drug. These results reveal that BZT has effects on the midbrain reticular formation similar to other adrenergic stimulants such as amphetamine, epinephrine, and norepinephrine. All four drugs cause an immediate EEG arousal that is blocked reversibly by chlorpromazine and irreversibly by atropine. In addition, Hiebel et al., found that amphetamine loses its effectiveness if the brain stem is transected rostrally through the posterior third of the thalamus to the base of the brain in front of the mammillary bodies. This observations is in agreement with our findings for BZT.

An adrenergic mechanism of the reticular formation was proposed by Dell et al. About the same time, Rinaldi and Himwich (1955b) demonstrated evidence for a cholinergic mesodiencephalic activating system. Rothballer then concluded that the reticular activating system could contain both mechanisms; one diencephalic cholinergic, and one mesencephalic adrenergic (Rothballer 1956, Rothballer 1957). Bradley and Elkes and other workers supported this concept (Sharpless and Jasper, White and Daigneault). Therefore, under this scheme, the site of action of BZT in the reticular formation involves Rothballer's adrenergic component.

Although BZT seems to be adrenergic, it differs in its total effects from such adrenergic stimulants as amphetamine. It does not lower the hippocampal frequency like amphetamine (BRÜCKE and STUMPF) yet both drugs induce hypersynchronization that is the EEG alerting of that structure. Amphetamine evokes tolerance; BZT does not. Though

amphetamine slows the isolated perfused heart, BZT acts on the heart through vagal connections.

However, BZT possesses adrenergic properties and stimulates via adrenergic mechanisms of the reticular formation. This stimulation depresses the thalamocortical recruitment which may be similar to the EEG pattern of sleep (Dempsey and Morrison). Thus, this sleep-like pattern from the thalamus is antagonized by an arousal stimulus elicited from the midbrain reticular formation.

In more detail, Krupp et al. have demonstrated the depression of recruitment evoked by the administration of caffeine, but could not show activation of the ascending reticular system. They concluded that the stimulating effects observed for this xanthine derivative are due to suppression of the intralaminary mediothalamic recruiting system of DEMPSEY and Morrison. While Krupp et al. found a depression of recruiting response using caffeine, we noted a similar result after the administration of our theophylline derivative, which however was not invariable, for we observed depression of the response in only 2 of 6 instances. It is well known that stimulation of the anterior mediothalamic nuclei can also evoke a desynchronized EEG by increasing only the frequency parameter of the stimulus, while the voltage and duration remain constant (DEMPSEY and MORRISON). This emphasizes at least a bipartite reaction for the thalamocortical pathways. Our results reveal a susceptible site of action for BZT in the midbrain reticular formation and suggest that this structure is a primary site for the stimulant effects of this alkyl aromatic xanthine derivative and possibly others as well. Therefore, the EEG alert seen in the thalamus and the occasional depression of the recruiting potentials evoked from that structure appears to be a result of stimulation of the midbrain reticular formation and not a direct drug action on the intralaminary mediothalamic recruiting system of DEMPSEY and MORRISON.

Our EEG results, added to clinical tests which show that BZT is an effective central nervous system stimulant without prominent undesirable side effects indicate that, within therapeutic range, BZT is a central nervous system stimulant similar to other adrenergic compounds.

Summary

An EEG analysis was made of BZT, an aromatic alkyl derivate of theophylline. It was found that BZT evoked changes in the electroencephalographic patterns of rabbits. In small doses of 5.0—20.0 mg/kg, a transient arousal of approximately 15 minutes duration was observed, while greater amounts of the drug elicited a diffuse EEG seizure pattern.

Chlorpromazine and BZT were shown to have reversible antagonistic EEG effects, while atropine revealed an irreversible antagonism to the BZT-induced arousal.

A transection of the brain stem, made to exclude the midbrain reticular formation, blocked the BZT alert pattern, but did not alter the EEG effects of physostigmine and atropine. In contrast, a transverse section through the inferior colliculus leaving the cephalad midbrain reticular formation intact, failed to change the results observed from those of the intact preparations for BZT continued to elicit EEG arousal.

Recruiting potentials were depressed following the administration of from 15.0—25.0 mg/kg of BZT, in only 2 of 6 animals. Moreover, the arousal response to high frequency thalamic stimulation was unaffected, suggesting that the effects evoked by BZT are primarily due to stimulation of the midbrain reticular formation a part of the mesodiencephalic activating system.

References

Bradley, P. B., and J. Elkes: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain 80, 77—117 (1957).

BRÜCKE, F. Th., and Ch. STUMPF: The pharmacology of "arousal reactions" in psychotropic drugs, p. 319—324, edit. S. Garatinni & V. Ghetti. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1957.

Dell, P., M. Bonvallet and A. Hugelin: Tonus sympathique, adrenaline et controle reticulaire de la motricite spinale. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 6, 599—618 (1954).

Dempsey, E. W., and R. S. Morrison: Cortical potentials after thalamic stimulation. Amer. J. Physiol. 135, 293—308 (1941/42).

DRILL, V. A.: Pharmacology in medicine, New York: McGraw-Hill 1956.

HIEBEL, G., M. BONVALLET, P. HUVE et P. DELL: Sem. Hôp. Paris 30, 1880 (1954).
JOHNS, R. J., P. D. BALES and H. E. HIMWICH: The effects of DFP on the convulsant dose of theophylline, theophylline-ethylenediamine, and 8-chlorotheophylline.
J. Pharmacol. exp. Ther. 101, 237—242 (1951).

KRUPP, P., M. MONNIER u. G. STILLE: Topischer Einfluß des Coffein auf das Gehirn. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 235, 381—394 (1959).

MARRAZZI, A. S., and E. R. HART: Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. Science 121, 365—367 (1955).

Myerson, A.: Effect of benzedrine sulfate on mood and fatigue in normal and in neurotic persons. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 36, 816—822 (1936).

RINALDI, F., and H. E. HIMWICH: Alerting responses and action of atropine and cholinergic drugs. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 73, 387—395 (1955).

RINALDI, F., and H. E. HIMWICH: Cholinergic mechanisms involved in function of mesodiencephalic activating system. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 73, 396—402 (1955).

ROTHBALLER, A. B.: Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8, 603—621 (1956).

ROTHBALLER, A. B.: The effect of phenylephrine, methamphetamine, cocaine, and serotonin upon the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 409—417 (1957).

SHARPLESS, S., and H. H. JASPER: Habituation of the arousal reaction. Brain 79, 655—680 (1956).

WHITE, R. P., and E. A. DAIGNEAULT: The antagonism of atropine to the EEG effects of adrenergic drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. 125, 339—346 (1959).

WILLIAM G. VAN METER 2419 Cottage Grove, Des Moines 11, Iowa/U.S.A. Department of Neuroendocrinology Walter Reed Institute of Research Walter Reed Army Medical Center, Washington 12, D. C.

Alterations in Urinary 17α-Hydroxycorticosteroid Excretion Associated with Administration of Reserpine in the Rhesus Monkey

By

NATHAN R. ROSENTHAL* and JOHN W. MASON

With 4 Figures in the Text

(Received June 13, 1960)

Some preliminary work reported from this laboratory has been concerned with the exploration of the feasibility of using psychopharmacological agents as investigative tools in the analysis of the central mechanisms participating in the regulation of endocrine secretion, and particularly of using these agents to study possible correlations between emotional states and secretion of the hormones of the pituitary-adrenal cortical system (Mason and Brady 1956). Prerequisite to this approach has been the development of techniques which permitted the systematic study of the remarkable sensitivity of the pituitary-adrenal cortical system to emotional disturbances in the monkey (Mason et al. 1957a). In the course of experiments leading to the study of effects of reserpine on the plasma 17a-Hydroxycorticosteroid (17-OH-CS) response to conditioned emotional stimuli in monkeys, it was observed that reserpine itself elicited a marked acute elevation in plasma 17-OH-CS levels lasting at least four hours (Harwood and Mason 1957). This effect, although unexpected and in some respects paradoxical, did not interfere with the proposed studies since it was found that the behavioral effects of reserpine persisted long after plasma 17-OH-CS levels returned to the normal range. Thus, monkeys were unresponsive, 20 to 22 hours after the preceding dose of reserpine, to a conditioned emotional stimulus which invariably elicited striking behavioral and plasma 17-OH-CS changes in animals not treated with reserpine (MASON and BRADY 1956).

Further investigation of the acute, stimulating effect of reserpine on pituitary-adrenal cortical secretion was bypassed in these earlier studies since it was found that plasma 17-OH-CS levels had returned to the normal range when the behavioral experiments were started 20 hours after each dose of reserpine. The present report is concerned, then,

^{*} From thesis submitted by N. R. ROSENTHAL to the Department of Chemistry, Graduate School, Georgetown University, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy.

with a reinvestigation of the initial 17-OH-CS response to reserpine injection, employing urinary 17-OH-CS measurements and devoting particular attention to the question of the possible persistence of the pituitary-adrenal cortical response with repeated daily administration of reserpine.

Methods

Rhesus monkeys (Macaca mulata) of both sexes, weighing three to five kilograms, were used in these experiments. For long-term experiments each animal was placed in a chair-type restraining apparatus which has been described in detail (Mason 1958). Briefly, the monkey can be maintained in the chair in the sitting position for several weeks, gentle restraint being maintained only at the neck and waist. A stainless steel funnel attaches beneath the chair to permit the collection of urine. A bottle may be attached to the funnel, or an automatic collector which fractionates the urine into successive portions may be employed. Aliquots of all urine samples were stored in the frozen state until analyzed for 17-OH-CS content.

After each animal was initially placed in the chair, a three to five day period of adaptation was permitted to elapse before experimental work was begun, in accordance with previous findings (Mason et al. 1957b). The session in the chair lasted about a month, during which time experiments were performed about once weekly.

Administration of ACTH. In order to obtain reference data to aid in the interpretation of urinary 17-OH-CS values in the monkey, ACTH, 16 mg. per kilogram in saline, was administered in a single intravenous injection at 9:00 A. M. This dose has been reported to produce the maximal rate of rise of plasma 17-OH-CS concentration for several hours in monkeys (Harwood and Mason 1957). Urine was collected in 2-hour fractions until 5:00 P. M., and then in one overnight portion until the following 9:00 A.M. Normal samples on a control day were collected in the same fashion. After this session in the chair, the animals were returned to their home cages for several weeks. An additional monkey was given ACTH by continuous intravenous infusion for 24 consecutive hours. An initial dose of 8 mg. of ACTH was administered in a single intravenous injection, following which the infusion was continued at the rate of 2 mg. of ACTH in saline per kilogram per hour. Blood samples for plasma 17-OH-CS measurement were drawn at intervals during the experimental period. Urine was collected in succesive 2-hour portions,

In all sessions for these animals in the chair apparatus, several days were allowed for adjustment to the situation and control urine samples were collected in each session prior to drug administration.

Administration of reserpine. The first animal (M—22) was given a single intramuscular injection of 0.75 mg. reserpine per kilogram at 9:00 A.M. for six consecutive days. The second monkey (M—26) was given a single intravenous injection of 1.0 mg. reserpine per kilogram at 9:00 A.M. for seven consecutive days. Urine was automatically collected in 2-hour fractions around the clock for the duration of the experimental period in both animals and the effect of reserpine on the diurnal excretion was studied.

In a second series of experiments, the persistence of the 17-OH-CS response with repeated reserpine administration was studied. In preliminary trials reserpine was administered to monkeys by constant intravenous infusion, but this method was abandoned in favor of single intravenous injection. Three monkeys were employed in this part of the study. Single intravenous injections of 0.25 mg. reserpine per kilogram were administered at 9:00 A.M. for eight consecutive days. Urine was collected in two portions daily, 9:00 A.M. to 5:00 P.M. and 5:00 P.M. to 9:00 A.M., for fourteen consecutive days. In order to test the responsiveness of the pituitary-adrenocortical system following the chronic administration of reserpine, two of the monkeys were given 16 mg. ACTH per kilogram on the day following the last dose of reserpine.

Urinary 17-OH-CS determinations. The Glenn-Nelson method for total urinary 17-OH-CS measurement was used (GLENN and NELSON 1953; ROSENTHAL and MASON 1959). All the urine from the three monkeys receiving 0.25 mg. per kilogram of reserpine was analyzed also for free 17-OH-CS content by performing the analytical procedure without the preliminary enzymatic hydrolysis.

Results

Normal values and ACTH administration. The normal diurnal pattern of urinary 17-OH-CS excretion in five monkeys is shown in Table 1. The mean total 17-OH-CS excretion value for these normal animals was 1.79 mg./24 hours. The urinary 17-OH-CS response to a single intravenous injection of a 16 mg./kg. dose of ACTH in these same five monkeys is presented in Table 2. There is a twofold to threefold increase in 17-OH-CS excretion between the third and sixth hours, after which the response gradually subsides. The mean total 17-OH-CS excretion value associated with ACTH administration was 3.28 mg./24 hours, or roughly twice the normal 24-hour value. In an effort to obtain some additional information about the upper limits of 17-OH-CS response, ACTH was given by intravenous infusion continuously for 24 hours, producing the striking plasma and urinary 17-OH-CS responses shown in Fig. 1. The total excretion during the 24-hour infusion period was 9.8 mg. compared

to 1.4 mg. on a control day in the same animal, indicating a sevenfold increase during ACTH infusion. The free 17-OH-CS excretion value on the day of ACTH infusion was 12.3% of the total value.

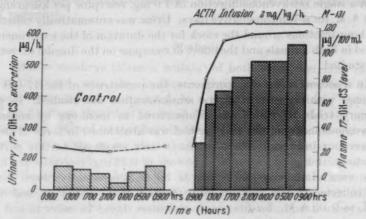


Fig. 1. Plasma and urinary 17-OH-CS response to continuous infusion of ACTH

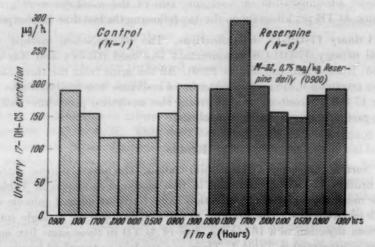


Fig. 2. Mean daily urinary 17-OH-CS response to intramuscular injection of reservine (0.75 mg./kg.) in a Rhesus monkey

Reserpine administration. The mean daily 17-OH-CS excretion pattern in a monkey (M—22) receiving daily reserpine injections (0.75 mg./kg.) for six successive days is shown in comparison with the normal diurnal rhythm in the same monkey in Fig. 2. There is a spike-like elevation during the period 4 to 8 hours after drug administration. Thereafter levels do not remain above the morning baseline value but

it appears that the diurnal evening drop in levels is not as great as usual. Notice the close similarity of the 0900 to 1300 hour 17-OH-CS excretion value in the control and experimental periods. The total mean 24-hour excretion of 17-OH-CS during reserpine administration was 4.7 mg. compared to 1.7 mg. in the control period.

Table 1. Diurnal variation of urinary 17-OH-CS excretion in normal Rhesus monkeys

		Urinary 17-OH-0	OS excretion (µg./	hr.)	
Markey !		T	ime of day (hour	8)	
Monkey	09001100	1100—1300	1300—1500	1500—1700	1700-0900
22 23	165	125	85	80	52
23	103	80	99	62	49
26	85	- 85	62	62	49
27	110	170	74	41	80
17	113	127	139	89	83
Mean	115	118	92	67	63

Table 2. Urinary 17-OH-CS response to single IV injection at 0900 hours of ACTH (16 mg./kg.) in the monkey

alay out	: Amedyment	Urinary 17-OH-	CS excretion (µg./	hr.)	
Thought and	CO POSTS A	T	ime of day (hour	8)	9000
Monkey	09001100	1100—1300	1300—1500	1500-1700	17000900
22	114	362	238	125	94
23 26	90	220	310	192	38
26	174	245	198	159	125
27	100	298	151	112	78
17	116	290	460	277	160
Mean	119	283	271	173	99

Results of a similar experiment in a second monkey (M—26), receiving 1.0 mg./kg. of reserpine daily for seven days, are shown in Fig. 3. Notice again the constancy of the 0900 to 1300 hour 17-OH-CS excretion values in the control and experimental periods, the spike-like elevation 4 to 8 hours after reserpine administration and the absence of the diurnal evening drop in 17-OH-CS excretion in the reserpinized animal. There also appears to be a second smaller spike-like elevation between 0500 and 0900 hours during reserpine administration. The total mean 24-hour 17-OH-CS excretion during the period of reserpine administration was 2.60 mg. compared to 1.36 mg. during the control period. Both of the above animals showed evidence of a delayed and transitory sedative effect coming on about 2 to 3 hours after each dose with a tendency to appear a little bit earlier on successive days of reserpine administration.

The mean 24-hour free and total urinary 17-OH-CS excretion in three monkeys receiving daily injection of reserpine (0.25 mg./kg.) are shown in Fig. 4. This dosage was not associated with overt evidence

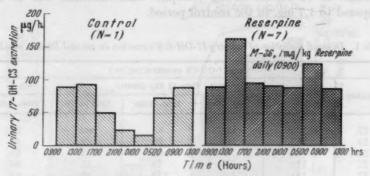


Fig. 3. Mean daily urinary 17-OH-CS response intramuscular injection of reserpine (1.0 mg./kg.) in a Rhesus monkey

of sedation. These animals show a twofold to threefold elevation in total 17-OH-CS excretion during the first three or four days and then show levels still remaining well above normal throughout the entire

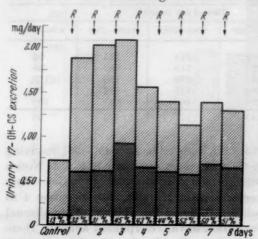


Fig. 4. Mean 24 hour free and total urinary 17-OH-CS excretion in monkeys given repeated daily IV injection of reserpine (0.25 mg./kg.) R Reserpine 0.25 mg/kg I—V. □ 17-OH-CS glucuronic acid conjugated. □ 17-OH-CS free

8-day period of treatment. The substantial increase in the percentage of free 17-OH-CS excretion from 13% in the control period up to as high as 50% during the period of reserpine treatment is of considerable interest. though not shown in Fig. 4, the urine was collected in two fractions daily from 9:00 A.M. to 5:00 P.M. and 5:00 P.M. to 9:00 A.M. There were fractions in which 80 to 95% of the total urinary 17-OH-CS was excreted in the free state.

Two of these animals were given a single injection of ACTH at the completion of the period of reserpine treatment and both animals showed 17-OH-CS responses within the normal range.

Discussion

The findings in the present study, based upon urinary 17-OH-CS levels, support previous findings with measurement of adrenal venous (EGDAHL et al. 1956) and peripheral blood (HARWOOD and MASON 1957) indicating that there is a marked increase in 17-OH-CS secretion following the acute administration of reserpine. The response is characterized by a sharp though apparently delayed peak, occurring from 4 to 8 hours following reserpine injection, after which 17-OH-CS levels do not remain strikingly elevated but appear to show simply less of a diurnal drop than usual. The 0900 to 1300 hour 17-OH-CS level, which we have used as a standard reference point in our diurnal studies since it normally represents the period of highest 17-OH-CS excretion, was remarkably constant in these experiments, even on the morning following reserpine administration. This is of particular interest since it has been reported previously that monkeys show marked behavioral effects at this time, approximately 22 hours after reserpine administration at AM on the previous day, as evidenced by the absence of the normal behavioral and plasma 17-OH-SC response to a conditioned emotional stimulus (Mason and Brady 1956). These behavioral effects, in fact, persist for many days following cessation of the drug.

The effects, then, of reserpine upon the pituitary-adrenal cortical system might be considered to be biphasic, with an initial excitatory effect during the first few hours, followed by a prolonged effect characterized by unresponsiveness of the system to emotional stimuli. A similar biphasic effect on arterial blood pressure and EEG responses following reserpine administration has been reported by Domino and Rech suggesting that this may be a general characteristic of the central effects of this agent.

It is of interest that the increased 17-OH-CS excretion following the acute administration of reserpine persisted with repeated daily injections even at dose levels of 0.25 mg./kg. The magnitude of this urinary 17-OH-CS response is closely similar to that seen following the single injection of 16 mg./kg. of ACTH which is considered a rather large dose in the monkey. This leads to some speculation concerning possible untoward endocrine effects which might be associated with chronic reserpine administration. The striking increase up to 50% of the free 17-OH-CS level in the urine also raises the question of metabolic side-effects of reserpine. Such a high unconjugated 17-OH-CS excretion rate is unique in our experience in the monkey and is not associated with ACTH administration. Our data do not, of course, furnish any specific indication of the localization of this metabolic effect, although renal of hepatic mechanisms seem most likely to be involved.

Summary

Following single injections of reserpine in the Rhesus monkey, marked elevations of urinary 17-OH-CS excretion occurred, beginning 4 hours after administration of the drug, persisting about 8 to 10 hours, then levels subsided to return to normal by the next morning. The intensity and duration of the urinary 17-OH-CS response to reserpine are compared with the normal diurnal rhythm and with the response to the injection of standard doses of ACTH in the monkey. Repeated daily injection of reserpine for eight consecutive days produced a threefold urinary 17-OH-CS elevation the first three days followed by twofold elevations for the remaining five days. A marked increase in the percentage of free or unconjugated 17-hydroxycorticosteroids was also observed in these animals, suggesting possibly a concomitant renal or hepatic effect of reserpine administration.

Acknowledgement. The authors wish to express thanks to Dr. J. A. Schneider of the Ciba Pharmaceutical Company, Summit, New Jersey, who generously supplied the reserpine used in this study.

The senior author wishes to thank Dr. M. S. GOLDSTEIN for his advice and encouragement during the progress of this research.

References

- DOMINO, E. F., and R. RECH: Observations on the initial hypertensive response to reserpine. J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 171—182 (1957).
- EGDAHL, R. H., J. B. RICHARDS and D. M. HUME: Effect of reserpine on adrenocortical function in unanesthetized dogs. Science 123, 418 (1956).
- GLENN, E. M., and D. H. Nelson: Chemical method for the determination of 17-Hydroxycorticosteroids and 17-Ketosteroids in urine following hydrolysis with β-Glucuronidase. J. clin. Endocr. 13, 911—921 (1953).
- HARWOOD, C. T., and J. W. MASON: Acute effects of tranquilizing drugs on the anterior pituitary-ACTH mechanism. Endocrinology 60, 239—246 (1957).
- Mason, J. W.: A restraining chair for the experimental study of primates. J. appl. Physiol. 12, 130—133 (1958).
- —, and J. V. Brady: Plasma 17-Hydroxycorticosteroid changes related to reserpine effects on emotional behavior. Science 124, 983—984 (1956).
- and M. Sidman: Plasma 17-Hydroxycorticosteroid levels and conditioned behavior in the Rhesus monkey. Endocrinology 60, 741—752 (1957a).
- C. T. Harwood and N. R. Rosenthal: Influence of some environmental factors on plasma and urinary 17-Hydroxycorticosteroid levels in the Rhesus monkey. Amer. J. Physiol. 190, 429—433 (1957b).
- ROSENTHAL, N. R., and J. W. MASON: Urinary 17-Hydroxycorticosteroid excretion in the normal Rhesus monkey. J. Lab. Clin. Med. 53, 720—728 (1959).

Dr. NATHAN R. ROSENTHAL,

Food and Drug Administration, Bureau of Medicine, New Drug Branch, Department of Health, Education and Welfare, Washington 25, D. C. Clinical Reports · Klinische Mitteilungen · Communications cliniques

Veterans Administration Hospital, Palo Alto, California

Withdrawal Reactions from Chlordiazepoxide ("Librium")

By

LEO E. HOLLISTER, FRANCIS P. MOTZENBECKER and ROGER O. DEGAN

With 1 Figure in the Text

(Received August 29, 1960)

Chlordiazepoxide is a newly introduced tranquilizer chemically unrelated to other groups of psychotherapeutic drugs. Four pharmacologic effects have been described: 1. tranquilization, 2. muscle relaxation, 3. anticonvulsant activity, and 4. appetite stimulation (RANDALL 1960). Preliminary clinical trials, primarily in patients with psychoneurosis or emotional upsets associated with somatic illnesses, have been uniformly encouraging (Tobin 1960; Kinross-Wright 1960; English 1960; Harris 1960). Thus far, habituation has not occurred in patients under treatment with usual doses at 30 to 75 mg daily. Larger doses were used in this study, both to determine therapeutic efficacy in more severely ill patients and possible withdrawal reactions.

Preliminary study

Thirty-six hospitalized psychiatric patients were treated with 100 to 600 mg of chlordiazepoxide daily for one to seven months (most more than three months). Their median age was 35 years, but in each instance, illnesses were chronic. Frequent laboratory and clinical observations were made during this study.

Nine of the 36 patients experienced clinically significant improvement: 4 of 10 with anxiety reactions, 5 of 22 with schizophrenic reactions, none of 4 with other diagnoses. Dizziness, weakness, unsteadiness and sleepiness were common side-effects, usually from too rapid increase from the initial dosage of 25 mg three times daily. Three patients became agitated from high doses (300 mg or more), requiring reduction. Twenty-two had one or more sporadic laboratory abnormalities: leucocytosis (total count over 13,500 per cuml) in 18, eosinophilia (more than 7 percent) in 1, elevation of serum glutamic oxalacetic transaminase (SGO-T) titer in 4. Only 1 of the elevated SGO-T titers remained on rechecking, and none were associated with other abnormal hepatic tests.

Withdrawal study

Eleven patients were abruptly withdrawn by switching to placebo without their knowledge, though with the knowledge of the observers. Doses when withdrawn ranged from 300 to 600 mg daily, 6 patients receiving the latter dose. Duration of treatment varied from two to six months, 10 patients having been treated for five months or longer.

For several days prior to the switch to placebos, patients were observed carefully for symptoms and signs ordinarily associated with withdrawal reactions, such as insomnia, agitation, depression, worsening of psychosis, tremor, twitches, seizures, nausea, vomiting, loss of appetite, cyanosis, sweating, or other new symptoms. If present, these were recorded on a symptom-sign check-list. Records of blood pressure and pulse rate were also made, all observations being continued for a tenday period following switch to placebos. Immediately after the last dose of drug, blood was drawn for determinations of plasma levels of chlordiazepoxide, and an electroencephalogram was obtained. Plasma levels of drug were determined on each of the first four days following withdrawal and on the seventh day in some patients. Electroencephalograms were repeated at twenty-four and seventy-two hours following withdrawal from the drug.

Ten of the 11 patients experienced new symptoms or signs following drug withdrawal (Table). Six patients became depressed after being switched to placebos. Psychoses were aggravated in 5, insomnia and agitation appeared in 5, 4 had loss of appetite but only 1 was nauseated. Two patients had major convulsions on the seventh and on the eighth day following drug withdrawal. One patient had a single previous seizure associated with earlier drug therapy; the other had no known seizures before. Another patient, not in the formal withdrawal study, experienced two new major seizures twelve days after abrupt withdrawal from a daily dose of 300 mg. He had been treated with chlordiazepoxide for three months but had become agitated at the higher dose range. One patient developed twitching and excessive perspiration on the eighth day after withdrawal. In general, symptoms appeared from two to nine days after withdrawal, most appearing between the fourth and eighth days. By the tenth day, symptoms were either waning in intensity or had subsided. Symptoms from withdrawal of chlordiazepoxide were slower to develop and less acute than those following withdrawal of barbiturates or meprobamate. Nevertheless, they were definite and consistent with a withdrawal reaction.

When withdrawn from chlordiazepoxide, 6 patients had normal electroencephalographic tracings. The remaining 5 showed only mild abnormalities, consisting of slow activity (6—10/s) in 3, mixed fast (20—25/s) and slow (7/s) in 1; and fast (20—25/s) activity in 1. At the

Table. Clinical and electroencephalographic findings in eleven patients withdrawn from large doses of chlordiazepoxide

Dottont	A man i Con-	Dies	Duration	Daily dose		EEG Tracings		With Janeses I of cont. On the second
A and a second	vac/agv	- Tung	Treatment	(mg)	Control	24 hrs.	72 hrs.	Withdrawai signs of symptoms
Da.	37/M	Anx.	6 mos.	400	Mild Abn. 10/s	N	N	Depression, 7—8th day
Hu.	M/64	Schiz.	5 mos.	009	N	Borderline	N	Seizure, 8th day
KI.	28/M	Schiz.	5 mos.	009	Mild Abn. 7/s and 20—25/s		Mild Abn. 8—22/8	Insomnia, 4—8th day. Psychosis worse, 2—9th day
Md.	31/M	Schiz.	5 mos.	400	N	Mild Abn. disorg.	Mild Abn. disorg.	Psychosis worse, 4—7th day Loss appetite, 4—6th day
Ri.	35/M	Schiz.	5 тов.	450	Mild Abn. 6—7/8	Mild Abn. 7—8/8	N	Depression, 7—9th day
Sh.	24/M	Pers. Dis.	6 mos.	009	Mild Abn. Fast	Mild Abn. fast	Z	Agitation, 2—6th day. Nausea, 3—6th day. Loss appetite, 4—8th day. Seizures, 7th day. Depression, 8—9th day
Wi.	Z9/M	Schiz.	6 mos.	009	Mild Abn. 6—8/s	Mild Abn. 6—9/s	Mild Abn. slow	Agitation, 1—9th day. Depression, 2—8th day. Loss appetite, 6th day. Psychosis worse, 7—9th day. Twitching, sweating, 9th day
Fa.	40/M	Schiz.	5 mos.	009	N	Mild Abn. 7—8/s	Z	Depression, 2—9th day. Psychosis worse, 3—9th day
Ga.	32/M	Schiz.	6 mos.	300	N	N	Z	Depression, 2—8th day. Loss appetite, 2—8th day. Psychosis worse, 3—8th day. Agitation, 4—6th day
Go.	34/M	Schiz.	5 mos.	400	N	N	Z	Insomnia, 3—7th day. Agitation, 2—4th day
Ro.	48/M	Anx.	2 mos.	009	N	N	N	None

end of twenty-four hours, 3 previously normal tracings had become abnormal, 1 showing borderline abnormal mixed fast and slow activity, 1 showing disorganized alpha rhythm, and 1 showing paroxysmal slowing (7—8/s). At the end of seventy-two hours, 2 of the patients with newly-appearing abnormal tracings had returned to the normal

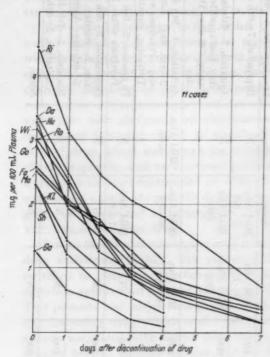


Fig. 1. Change in plasma levels of chlordiazepoxide after abrupt discontinuation of large chronic doses

pattern, I continuing to show mild abnormalities due to disorganization of the alpha rhythm. Of the 5 patients with mildly abnormal tracings at the time of drug withdrawal, I developed a normal tracing at the end of twentyfour hours and retained this at the end of seventytwo hours. Two other patients had normal tracings at the end of seventytwo hours though retaining their abnormalities during the twenty-four-hour period. Two patients retained the original abnormalities for the entire seventy-two-hour period. Both patients later developing grand mal seizures had normal tracings seventy-two hours after drug withdrawal. Tracings taken

following the seizures showed a mildly abnormal slow (8/s) tracing in 1 and a moderately abnormal slow (6/s) tracing in the other.

Changes in plasma levels of chlordiazepoxide following abrupt discontinuation of large chronic doses are shown in Fig. 1. At the end of one day, the mean percentage of the original level of the drug remaining was 68 percent; at the end of two days, 50 percent; three days, 36 percent; four days, 25 percent; and seven days, 10 percent. The appearance of seizures in 2 patients apparently coincided with nearly-complete disappearance of drug from the plasma.

Discussion

Therapeutic results were not outstanding in this group of patients because of their chronicity and the fact that many were schizophrenics, for whom chlordiazepoxide is not usually considered to be the drug of choice. Even at the monumental doses used, side effects were few. Sporadically occurring laboratory abnormalities are often found when repetitive tests are performed in hospitalized psychiatric patients and do not necessarily indicate toxicity (Hollister et al. 1960a).

Although differentiating withdrawal reactions from recrudescent psychiatric symptoms after drug withdrawal is always difficult, a number of factors favored the former interpretation of the newly-appearing symptoms and signs. First, the frequency (10 of 11 patients) of new symptoms or signs soon after withdrawal. Second, their coincidence with decreasing plasma levels of drug. Third, postwithdrawal seizures in 2 patients. Fourth, a slower onset and subtler development of this syndrome than that from meprobamate or barbiturates. This difference is consonant with the slower decline in plasma levels of chlordiazepoxide, whose half-life is forty-eight hours as compared with twenty-four hours for meprobamate (Hollister and Glazener 1960b).

Chronic administration of large doses of chlordiazepoxide produced mild electroencephalographic abnormalities, mainly slowing. Few additional changes were evoked during the first seventy-two hours after drug withdrawal, possibly due to the slow disappearance of the drug from plasma. Routine tracings taken seven to eight days following withdrawal might have detected more abnormalities, as 2 patients developed frank seizures then.

Summary

Ten of 11 patients abruptly switched to placebos after several months of high daily doses (300—600 mg, 8—20 times the usual therapeutic range) of chlordiazepoxide experienced new symptoms and signs soon after. Depression, aggravation of psychoses, agitation, insomnia, loss of appetite, and nausea appeared between two and eight days following abrupt withdrawal. Two patients had seizures at seven and eight days. A third patient, not in the withdrawal study, had a seizure twelve days after discontinuation of a 300 mg daily dose. Plasma levels of drug indicated a half-life of approximately forty-eight hours following discontinuation of chronic high doses. Minor electroencephalographic abnormalities (mainly slowing) were produced by chronic administration of these exceedingly high doses. If large doses of chlordiazepoxide are used, the drug should not be abruptly discontinued.

Acknowledgement. This study was supported by grant MY 3030, National Institute of Mental Health. Mrs. Frances Moore performed the biochemical studies. Supplies of chlordiazepoxide were given by Roche Laboratories, Nutley, N. J.

References

- English, D.C.: Librium, a new nonsedative neuroleptic drug: A clinical evaluation Curr. Ther. Res. 2 (3), 88—91 (1960).
- HARRIS, T. H.: Methaminodiazepoxide. J. Amer. med. Ass. 172, 1162—1163 (1960).
 HOLLISTER, L. E., E. M. CAFFEY Jr. and C. J. KLETT: Abnormal symptoms, signs and laboratory tests during treatment with phenothiazine derivatives. A controlled study. Clin. Pharm. and Ther. 1, 284 (1969a).
- HOLLISTER, L. E., and F. S. GLAZENER: Withdrawal reactions from meprobamate, alone and combined with promazine: A controlled study. Psychopharmacologia 1, 336—341 (1960b).
- Kinboss-Wright, J., I. M. Cohen and J. A. Knight: The management of neurotic and psychotic states with Ro 5-0690 (Librium). Dis. nerv. Syst. 21, Suppl. 3, 23—26 (1960).
- RANDALL, L. D.: Pharmacology of methaminodiazepoxide. Dis. nerv. Syst. 21, Suppl. 3, 7—10 (1960).
- TOBIN, J. M., I. F. BIRD and D. E. BOYLE: Preliminary evaluation of Librium (Ro 5-0690) in the treatment of anxiety reactions. Dis. nerv. Syst. 21, Suppl 3, 11—19 (1960).

LEO E. HOLLISTER, M. D.

Francis P. Motzenbecker, M. D., Roger O. Degan, M. D. Veterans Administration Hospital, Palo Alto, California/U.S.A.

Apathle

Lethargle

Depressionen

пори

den Weg aus

psychischem Dunke

weist

Marplan

1-Benzyl-2-(5-methyl-3-isoxazolylcarbonyl)-hydrazin

Tabletten zu 10 mg 50 Stück DM 7,85 o. U. St.

Außerdem Anstaltspackungen



Psychologie der Weltanschauungen

Von Karl Jaspers,
o. ö. Professor der Philosophie an der Universität Basel

Fünfte, unveränderte Auflage. XX, 486 Seiten Gr.-80. 1960. Ganzleinen DM 39,-

AUS DEM VORWORT ZUR VIERTEN AUFLAGE

Dies Buch meiner Jugend aus der Zeit, als ich von der Psychiatrie her zum Philosophieren kam, aus der Zeit des ersten Weltkriegs und der Erschütterung unserer Überlieferung, ist das Ergebnis der Selbstbesinnung jener Tage. Es erscheint jetzt, nachdem es fast zwei Jahrzehnte vergriffen war, unverändert in neuer Auflage.

Philosophie entspringt einer Grundverfassung. Diese bleibt beim einzelnen Menschen die gleiche durch ein Leben. Die Wahrheit des ersten Versuchs wird durch spätere Klarheit nicht verdrängt oder ersetzt. Substantiell ist der Anfang schon das Ganze.

Vergangene Philosophie zu verstehen, setzt gegenwärtiges Philosophieren voraus. Dieses aber kommt zu sich selber und steigert sich im Verstehen der Großen. Deren Größe wird um so erstaunlicher, unerreichbarer, je tiefer man in sie eindringt. Aber jede Gegenwart hat sich selbst zu verwirklichen. Die Aufgabe, gegenwärtig zu tun, was unter neuen Bedingungen mit anderen Voraussetzungen in neuen Kleidern vom Philosophieren jederzeit gefordert wird, hatte ich tatsächlich schon ergriffen.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Richtlinien für die Mitarbeiter

- 1. Die "Psychopharmacologia" will der raschen Veröffentlichung wissenschaftlicher Mitteilungen dienen, die sich mit der Analyse und Synthese der Wirkungen von Drogen auf das Verhalten im weitesten Sinne des Wortes beziehen. Solche Veröffentlichungen können klinischer Art sein, oder es kann sich um spezielle Untersuchungen auf den Gebieten der experimentellen Psychologie, Neurophysiologie, Neurochemie, der allgemeinen Pharmakologie und verwandter Disziplinen handeln.
- 2. Die Zeitschrift veröffentlicht Originalarbeiten, Klinische Mitteilungen, Kurze Originalmitteilungen, Briefe an die Herausgeber und Literaturübersichten. Übersichtsartikel können nur veröffentlicht werden, sofern sie von der Redaktion angefordert worden sind.
- Der Inhalt der Arbeiten darf nicht in einer anderen Zeitschrift veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht sein.
- 4. Die *Manuskripte* können in deutscher, englischer oder französischer Sprache abgefaßt sein. Sie sollen eine kurze Zusammenfassung in der Sprache des Textes oder nach Wahl des Autors in einer der drei genannten Sprachen enthalten.
- 5. Originalarbeiten ist eine kurze Einführung in das behandelte Problem voranzustellen; es folgen Abschnitte über Methodik, Resultate, Besprechung, Zusammenfassung, Literatur.
- 6. Der Text soll klar und so knapp wie möglich gehalten sein. Das Manuskript soll leicht leserlich sein und auf einseitig beschriebenen Blättern (Maschinenschrift mit doppeltem Zeilenabstand) eingereicht werden. Die Abbildungsvorlagen werden auf besonderen Blättern erbeten und sollen mit einer kurzen, klaren Abbildungsunterschrift (Legende) versehen sein.
- 7. Die Abbildungen sind auf das sachlich Notwendige zu beschränken. Kurven und graphische Darstellungen können als Bleistiftskizzen eingereicht werden; die reproduktionsfähige Umzeichnung erfolgt durch den Verlag. Für Halbtonbilder werden Originalphotos auf Hochglanzabzügen erbeten. Die gleichzeitige Wiedergabe eines Befundes in einer graphischen Darstellung und in einer Tabelle ist zu vermeiden.
- 8. Die Literaturhinweise im laufenden Text erfolgen durch Nennung des bzw. der Autorennamen (u. U. in Klammern), wenn es sich um einen oder zwei Autoren handelt. Bei mehr als zwei Autoren wird nur der erste genannt, gefolgt von dem Zusatz "et al.". Werden mehr als eine Arbeit desselben Autors oder derselben Autoren zitiert, so ist hinter dem Namen das Erscheinungsjahr der Arbeit anzugeben. Stammen mehrere Arbeiten desselben Autors oder derselben Autoren aus dem gleichen Jahr, werden die Buchstaben a, b, c usw. der Jahreszahl beigefügt.

Im Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit sind die zitierten Arbeiten ohne Numerierung in alphabetischer Folge nach dem Namen des ersten Autors bzw. Jahreszahl und u. U. a, b, c bei mehreren Arbeiten desselben Autors, zu ordnen. Jede zitierte Arbeit enthält den oder die Namen und Initialen aller Autoren, den vollständigen Titel des Beitrages in der Originalsprache, den Titel der Zeitschrift (abgekürzt nach World Medical Periodicals, 2. Auflage 1957. World Medical Association), die Bandnummer Anfangs- und Endseitenzahlen sowie die in Klammern gesetzte Jahreszahl.

Beispiel: DEWS, P. B.: Studies on behavior, IV. Stimulant actions of methamphetamine. J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 137—147 (1958a).

Bücher werden zitiert mit Namen und Initialen des oder der Autoren, vollständigem Titel, Auflage, Erscheinungsort, Verlag und Erscheinungsjahr.

Beispiel: Bleuler, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 9. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

- 9. Von jeder Arbeit stehen insgesamt 75 kostenfreie Sonderdrucke zur Verfügung.
- 10. Die Originalmanuskripte sollen zusammen mit einer Kopie gerichtet werden
 - a) für die USA und Kanada an:
 Dr. H. ISBELL, National Institute of Mental Health, Addiction Research Center.
 - U.S. Public Health Service Hospital, P.O. Box 2000, Lexington, Kentucky b) für die übrigen Länder an:
 - Prof. Dr. E. Rothlin, Sonnenweg 6, Basel/Schweiz
 - c) oder an ein anderes Mitglied der Redaktion nach Wahl des Autors.
- 11. Herausgeber und Verlag bitten dringend um genaue Beachtung dieser Richtlinien sowohl hinsichtlich des Originalcharakters der Beiträge als auch der technischen Einzelheiten. Dies erleichtert die Zusammenarbeit zwischen Autoren und Herausgebern und hilft die Publikationsfristen abzukürzen.

Directions to Authors

- 1. "Psychopharmacologia" is intended to provide a medium for the prompt publication of scientific contributions concerned with the analysis and synthesis of the effects of drugs upon behaviour, in the broadest sense of the term. Such contributions may be of a clinical nature, or they may deal with specialized investigations in the fields of experimental psychology, neurophysiology, neurochemistry, general pharmacology and cognate disciplines.
- 2. The following classes of articles may be submitted for publication in the journal on the initiative of the authors: Original Investigations, Clinical Reports, Short Communications, Letters to the Editor and Bibliographies of Current Literature. Publication of Review Articles is limited to those that have been prepared on invitation by the Editorial Board.
- 3. The contents of articles submitted must not have been previously published or be offered for publication in any other journal.
- 4. Articles for the journal may be prepared in English, French or German, and should include a brief summary in the language of the text or in one of the three languages mentioned, as the author prefers.
- 5. Articles dealing with original investigations should be prefaced by a concise introduction to the problem in question; this should be followed by sections dealing with Methods, Results, Discussion, Summary, References.
- 6. The text should be as clear and brief as possible. Manuscripts should be typed with maximum legibility (double-spaced) on one side of the page only. It is requested that illustrations be submitted on separate sheets and provided with complete legends.
- 7. Illustrations should be restricted to a minimum. Graphs and diagrams may be submitted as pencil sketches, since re-drawing for reproduction will be attended to by the publisher. For half-tone reproduction, good original photos on glazed paper are requested. The same item should not appear simultaneously in a table and a diagram.
- 8. Publications referred to in the text should be preceded (if necessary parentheses) by the family name of the author or authors, provided there are not more than two. Should there be more than two authors, the family name of the first is given and the words "et al." added. If more than one publication of the same author or authors is quoted, the year of publication should follow the name, and in the event of more than one work of the said author or authors appearing in the same year, the letters a, b, c, as occasion demands, placed after the date.

All citations should appear unnumbered in "References" and in alphabetical order following the name of the first author. In the case of more than one publication by the same author, the year and a, b, c, as occasion demands, should be added. Every article cited should include the names, followed by initials of all authors, the full title of the contribution ints original language, the title of the journal (abbreviated as indicated in the list of "World Medical Periodicals", Second Edition 1957, World Medical Association), volume, number of the first and last page and (in parentheses) the year.

Example: DEWS, P. B.: Studies on behavior, IV. Stimulant actions of methamphetamine. J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 137—147 (1958a).

Citations of books should include the family name of the author or authors, followed by initials, the full title, edition, place of publication, publishers, and year of publication.

Example: Bleuler, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 9. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

- 9. For each paper 75 offprints are provided free of charge.
- 10. The original manuscript, together with one carbon copy should be addressed:
 - a) for U.S.A. and Canada to Dr. H. ISBELL, National Institute of Mental Health, Addiction Research Center, U.S. Public Health Service Hospital, P. O. Box 2000, Lexington, Kentucky
 - b) for the other countries to Professor Dr. E. ROTHLIN, Sonnenweg 6, Basel/Schweiz
 - c) or to any other member of the Editorial Board the author may choose.
- 11. Editors and publishers request the strict observance of these directions, both as regards the original character of the manuscript and the technical details. This facilitates co-operation between authors and editors and helps shorten the period for publication.

Directives destinées aux auteurs

- 1. La revue «Psychopharmacologia» a pour but la publication à bref délai de communications scientifiques relatives à l'analyse et à la synthèse des effets des drogues sur le «comportement» dans toute l'étendue du terme. Ces publications peuvent être d'ordre clinique; il peut s'agir également de recherches spécialisées dans les domaines de la psychologie expérimentale, de la neurophysiologie, de la neurochimie, de la pharmacologie et de disciplines apparentées.
- 2. La revue publie tous travaux originaux, communications cliniques, communications brèves, lettres à l'éditeur et bibliographies. Les revues générales ne pourront toutefois être publiées que sur demande de la Rédaction.
- 3. Le contenu des articles ne doit pas être publié ni être envoyé dans ce but à d'autres revues.
- 4. Les manuscrits doivent être rédigés en français, en anglais ou en allemand. Tout article doit inclure un bref résumé dans la langue du texte ou dans l'une des trois langues au choix de l'auteur.
- 5. Les articles traitant de travaux personnels contiendront une introduction courte mais précise au problème traité suivie de paragraphes relatifs à la méthode, résultats, discussion, résumé et bibliographie.
- 6. Le texte doit être aussi clair et aussi bref que possible. Le manuscrit doit être lisible, tapé à la machine (double interligne) sur le seul recto de la feuille. Les illustrations seront accompagnées de légendes concises et figureront sur des feuilles séparées.
- 7. Les illustrations seront limitées au strict nécessaire. Diagrammes et graphiques peuvent être présentés sous forme d'esquisses au crayon, la reproduction définitive étant assurée par l'éditeur. Les auteurs sont priés d'envoyer les photos originales sur papier glacé pour les reproductions en demi-ton. Un même résultat ne sera pas représenté simultanément sous forme de graphique et de tableau.
- 8. Les références du texte seront suivies du nom de ou des auteurs (éventuellement entre parenthèses) s'il n'y en a pas plus de deux. Dans les autres cas, le premier seul est cité suivi de «et al.» Si le même, ou les mêmes auteurs, sont plusieurs fois cités, on fera suivre le nom de la date de parution de chacune des œuvres nommées. Au cas où plusieurs ouvrages du ou des mêmes auteurs dateraient de la même année, on ajoutera à la date les lettres a, b, c, etc.

Les œuvres citées seront classées à la fin de l'article dans une bibliographie sans numération, par ordre alphabétique selon le nom du premier auteur, de la date de parution et des lettres a, b, c, etc. dans le cas où il existerait plusieurs ouvrages du même auteur.

Les références des œuvres citées se présenteront comme suit: nom de l'auteur, initiales des prénoms, titre complet dans la langue originale, titre de la revue (abrégé selon le système des World Medical Periodicals, 2ème édition 1957, World Medical Association), tome, numéro de la première et de la dernière page, année (entre parenthèses).

Exemple: DEWS, P. B.: Studies on behavior, IV. Stimulant actions of methamphetamine. J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 137—147 (1958a).

Les livres seront cités précédés du nom et initiales des prénoms du ou des auteurs; titre complet, édition, lieu de publication, éditeur, date de parution.

Exemple: Bleuler, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 9. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1955.

- 9. Il sera fait de chacun des articles publiés 75 tirés à part mis à la disposition des auteurs à titre gratuit.
 - 10. Les manuscrits originaux accompagnés d'un double doivent être envoyés
 - a) pour les U.S.A. et le Canada au Dr. H. Isbell, National Institute of Mental Health, Addiction Research Center, U.S. Public Health Service Hospital, P.O. Box 2000, Lexington, Kentucky
 - b) pour les autres pays au Prof. Dr. E. ROTHLIN, Sonnenweg 6, Bâle, (Suisse)
 - c) ou à tout autre membre de la rédaction selon le choix de l'auteur.
- 11. Les éditeurs et les rédacteurs prient instamment d'observer strictement ces directives aussi bien en ce qui concerne le caractère original du manuscrit que les détails techniques. La collaboration entre auteurs et éditeurs en sera ainsi facilitée et les délais de publication raccourcis.

Phaseïn jetzt injizierbar:

Phasein forte Ampullen

schnellere Sedierung, intensivere Wirkung, breitere Anwendbarkeit (auch bei erreigten ablehnenden Patienten , spezielt zur Einleitung einer

1 Amp, a 2 ml enthalt 2.5 mg Reserper

or on Injektion. *
put-limite Vertraglichkeit!



Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heldeiberger Platz 3 — Springer-Verlag, Berlin· Göttingen· Heldeiberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A G., Würzburg — Printed in Germany

